

**Dossier zur Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Cladribin-Tabletten (MAVENCLAD®)

Merck Serono GmbH

Modul 3 C

*Patienten mit sekundär progredienter Multipler
Sklerose (SPMS) mit aufgesetzten Schüben*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	8
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	11
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	11
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	12
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	12
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	23
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	25
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	40
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	42
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	42
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	44
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	53
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	53
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	58
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	63
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	68
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	77
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	87
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	89
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	90
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	92
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation.....	92
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	99
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	99
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	99
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	107
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	107
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	107

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Teilpopulationen und zweckmäßige Vergleichstherapien.....	10
Tabelle 3-2: Revidierte McDonald-Kriterien (2010) zur Diagnose von Multipler Sklerose ...	17
Tabelle 3-3: Prognostische Faktoren.....	18
Tabelle 3-4: Mögliche Kriterien für die Definition der SPMS	20
Tabelle 3-5: Übersicht der Studien zur Epidemiologie der MS	27
Tabelle 3-6: Internationale statistische Klassifikation nach ICD-10-GM.....	30
Tabelle 3-7: Publikationen mit Angaben zu Patientenanteilen mit SPMS.....	34
Tabelle 3-8: Publikationen mit Angaben zu Patientenanteilen mit Schüben bei SPMS.....	37
Tabelle 3-9: Geschätzte Entwicklung der Anzahl Patienten mit Multipler Sklerose in Deutschland in den nächsten fünf Jahren	39
Tabelle 3-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation Patienten mit SPMS mit aufgesetzten Schüben	40
Tabelle 3-11: Herleitung der Anzahl erwachsener GKV-Patienten mit SPMS mit aufgesetzten Schüben	41
Tabelle 3-12: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	42
Tabelle 3-13: Suchstrategie nach Publikationen zur Epidemiologie der SPMS	43
Tabelle 3-14: Suchstrategie nach Publikationen zu RCT über SPMS	44
Tabelle 3-15: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	54
Tabelle 3-16: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	57
Tabelle 3-17: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	59
Tabelle 3-18: Körpergewichtsabhängige Dosierung von Cladribin-Tabletten (MAVENCLAD®) pro Jahr und Behandlungswoche:.....	60
Tabelle 3-19: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	63
Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	69
Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	74
Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt).....	75
Tabelle 3-23: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	78

Tabelle 3-24: 4-Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	86
Tabelle 3-25: Dosierung von Cladribin-Tabletten (MAVENCLAD®) pro Jahr und Behandlungswoche.....	93
Tabelle 3-26: Anzahl Cladribin-Tabletten (MAVENCLAD®) pro Tag.....	93
Tabelle 3-27: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung	100
Tabelle 3-28: Laufende und geplante zusätzliche Pharmakovigilanz-Studien/Aktivitäten ...	104

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Aktivitätsmuster der SPMS im Zeitverlauf (Quelle: nach National Multiple Sclerosis Society (65)).....	19
Abbildung 3-2: Stufentherapieschema der DGN (Quelle modifiziert nach (20)).....	22
Abbildung 3-3: Prävalenz der Multiplen Sklerose in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht (Quelle modifiziert nach (16)).....	28
Abbildung 3-4: Schritte zur Berechnung der Prävalenz der SPMS mit aufgesetzten Schüben	29
Abbildung 3-5: Behandlungsalgorithmus von Cladribin-Tabletten bei Erwachsenen ab 50 kg Körpergewicht.....	56

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
ADEM	Akute demyelinisierende Enzephalomyelitis
ALC	Lymphozyten absolut (Absolute Lymphocyte Count)
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenverordnung
ARR	Absolute Risikoreduktion
ATC-Index	Anatomisch-therapeutisch-chemischer Index
AVWG	Arzneimittelversorgungs-Wirtschaftlichkeitsgesetz
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein
BVA	Bundesversicherungsamt
bzw.	Beziehungsweise
ca.	circa
CNT	Concentrative Nucleotide Transporter
DDD	Defined Daily Dose
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
DMSG	Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft
d. h.	Das heißt
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EC	Europäische Kommission
EDSS	Expanded Disability Status Scale
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur
ENT	Equilibrative Nucleotide Transporter
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
et al.	Et alia [und andere]
etc.	Et cetera
Exkl.	Exclusive
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
Gd	Gadolinium
ggf.	Gegebenenfalls

Abkürzung	Bedeutung
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
GNP	Gesellschaft für Neuropädiatrie
GOÄ	Gebührenordnung für Ärzte
GOP	Gebührenordnungspositionen
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HIV	Humanes Immundefizienzvirus
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
i. d. R	In der Regel
I.E.	Internationale Einheit
IgG	Immunglobulin G
IL	Interleukin
i. m.	intramuskulär
inkl.	Inklusive
IU	International Unit
J.	Jahr
k. A.	Keine Angabe
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
kg	Kilogramm
KFS	Kurtzke Functional System
KIS	Klinisch isoliertes Syndrom
KV	Kassenärztliche Vereinigung
µg	Mikrogramm
mg	Milligramm
MHC	Major Histocompatibility Complex
Min	Minute
Mio.	Million
ml	Milliliter
mm ³	Kubikmillimeter
Morbi-RSA	Morbiditätsorientierter Risikostrukturausgleich

Abkürzung	Bedeutung
MRT	Magnetresonanztomographie
MS	Multiple Sklerose
n. e.	Nicht ermittelbar
o. n. A.	Ohne nähere Angabe
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PBRER	Periodic Benefit Risk Evaluation Report
P-gp	P-Glykoprotein
PML	Progressive multifokale Leukenzephalopathie
PPMS	Primär progrediente Multiple Sklerose
PSUR	Periodic Safety Update Report
PZN	Pharmazentralnummer
Q	Quartal
RMS	Relapsing Multiple Sclerosis [schubförmige Multiple Sklerose]
RRMS	Relapsing-remitting Multiple Sclerosis [schubförmig-remittierende Multiple Sklerose]
RSaV	Risikostrukturausgleichs-Verordnung
S.	Seite
s. c.	subkutan
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class
sog.	Sogenannte
SPMS	Sekundär progrediente Multiple Sklerose
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TSH	Thyreoida-stimulierendes Hormon
u. a.	Unter anderem
UE	Unerwünschtes Ereignis
vs.	Versus
vgl.	Voraussichtlich
VZV	Varicella-Zoster-Virus
WiO	Wissenschaftlichen Institut der AOK
z. B.	Zum Beispiel
ZNS	Zentrales Nervensystem

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

MAVENCLAD[®] wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit hochaktiver schubförmiger Multipler Sklerose (MS), definiert durch klinische oder bildgebende Befunde (1). Die schubförmige Multiple Sklerose beinhaltet sowohl die schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (RRMS) als auch die sekundär progrediente Multiple Sklerose mit Schüben (SPMS) (2). Der G-BA hat die Gruppe der Patienten mit hochaktiver schubförmiger Multipler Sklerose weiter untergliedert in Patienten, die bereits mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie behandelt wurden und solche, die bisher noch keine solche Therapie erhalten haben.

Das vorliegende Modul 3C bezieht sich auf Patienten mit sekundär progredienter MS (SPMS) mit aufgesetzten Schüben. Als zweckmäßige Vergleichstherapie für die frühe Nutzenbewertung wurden vom G-BA für diese Patientengruppe Beta-Interferone (Interferon beta-1a oder Interferon beta-1b) unter Berücksichtigung der Zulassung empfohlen.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Am 01.06.2017 hat unter der Vorgangsnummer 2017-B-053 ein Beratungsgespräch nach § 8 Arzneimittel-Nutzenverordnung (AM-NutzenV) mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) stattgefunden (3). Der G-BA leitet aus der Zulassung von MAVENCLAD® drei Teilpopulationen ab, für die jeweils eine zweckmäßige Vergleichstherapie empfohlen wurde. Die Teilpopulationen sind unter der Angabe der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie in Tabelle 3-1 dargestellt.

Tabelle 3-1: Teilpopulationen und zweckmäßige Vergleichstherapien

Population	Kodierung im Dossier	Zweckmäßige Vergleichstherapie
<u>Nicht-vorbehandelte</u> RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität	A	Interferon beta-1a oder Interferon beta-1b oder Glatirameracetat
<u>Vorbehandelte</u> RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität	B	Fingolimod oder Alemtuzumab oder Natalizumab oder Wechsel innerhalb der Basistherapeutika (Interferon beta-1a oder Interferon beta-1b oder Glatirameracetat)
Patienten mit SPMS mit aufgesetzten Schüben	C	Interferon beta-1a oder Interferon beta-1b
RRMS: Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose; SPMS: Sekundär progrediente Multiple Sklerose		

Merck Serono hat als zweckmäßige Vergleichstherapie bei SPMS-Patienten mit aufgesetzten Schüben Interferon beta-1a oder Interferon beta-1b ausgewählt und folgt somit der Empfehlung des G-BA.

Darüber hinaus ist mit Stand der zum Juli 2017 geänderten Fachinformation die Substanz Daclizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet zur Behandlung von schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) bei erwachsenen Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einem vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie ebenfalls zugelassen (4).

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern

Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben in diesem Abschnitt basieren auf der Niederschrift des G-BA-Beratungsgesprächs und der Fachinformation von MAVENCLAD®.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Merck Serono Europe Limited. Fachinformation MAVENCLAD 10 mg Tabletten. Stand der Information: August 2017. 2017.
2. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of Multiple Sclerosis. 2015.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2017-B-053 Cladribin. 2017.
4. BIOGEN IDEC Limited. Fachinformation Zinbryta® 150 mg Injektionslösung. Stand der Information: Juli 2017. 2017.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Beschreibung der Multiplen Sklerose

Multiple Sklerose ist eine chronisch entzündliche, meist progredient verlaufende Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS). Der daraus resultierende Verlust der Nervenfasern ist selten vollständig reversibel und ist mit bleibenden neurologischen Beeinträchtigungen der Betroffenen verbunden. Pathologisch ist die Erkrankung durch multiple demyelinisierende Läsionen charakterisiert. Sie entstehen durch eine Infiltration von Immunzellen über eine gestörte Bluthirnschranke ins ZNS. Die infiltrierenden Immunzellen rufen anschließend die Entzündungsreaktion hervor und bedingen so den Abbau der körpereigenen Nervenscheiden (Demyelinisierung) in Gehirn und Rückenmark. An dieser Autoimmunreaktion sind unterschiedliche Komponenten des Immunsystems wie CD8- und CD4-positive T-Zellen sowie B-Zellen beteiligt (1).

Ätiologie

Die Ätiologie der Multiplen Sklerose ist noch nicht vollständig geklärt. Die Dysregulation des Immunsystems basiert vermutlich sowohl auf genetischen Faktoren als auch auf Umwelteinflüssen (2-5). Obwohl es sich bei der Multiplen Sklerose nicht um eine erbliche Erkrankung handelt, wurden eine Reihe Genloci als Risikofaktoren identifiziert, zu denen auch das Allel HLA DR15/DQ16 vom Major Histocompatibility Complex (MHC) zählt (6, 7). Darüber hinaus wurden Allele der Gene für den Interleukin-2 Rezeptor alpha und den Interleukin-7 Rezeptor alpha als vererbare Risikofaktoren beschrieben (7, 8).

Ein Vitamin D-Mangel, eine hohe Kochsalzzufuhr, Infektionen mit verschiedenen Erregern wie beispielsweise dem Epstein-Barr Virus und Rauchen zählen zu den Einflüssen, die als starke Risikofaktoren für Multiple Sklerose angesehen werden (2, 3, 5). Es ist beschrieben, dass die Prävalenz der Multiplen Sklerose mit der geographischen Entfernung vom Äquator (9, 10) aufgrund der geringeren Sonnenexposition und des damit verbundenen niedrigeren Vitamin D-Levels zunimmt (3, 11, 12).

Epidemiologie

Epidemiologische Daten der Multiplen Sklerose zeigen geschlechtsspezifische Unterschiede. Frauen erkranken häufiger an Multipler Sklerose als Männer (Verhältnis 3:1) (10, 13). Eine Auswertung der Daten des deutschen MS-Registers durch die Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft (DMSG) zeigte, dass der Anteil erkrankter Frauen im März 2017 bei 70,8 % lag (13). Die Inzidenz hat in den letzten Jahrzehnten unter Frauen besonders stark zugenommen (2,3-3,5:1) (14, 15). Das Durchschnittsalter bei Erkrankungsbeginn liegt aktuell bei 32,9 Jahren. Aus einer Analyse von Abrechnungsdaten des morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleichs (Morbi-RSA) geht hervor, dass im Jahr 2010 das mittlere Alter von Patienten mit Multipler Sklerose 49,4 Jahre betrug (16). Die höchste Prävalenz wurde in der Altersgruppe 45 bis 49 Jahre ermittelt. In den Altersgruppen ab 50 Jahren nimmt die Zahl der Diagnosen ab (16). Die Erkrankung hat demzufolge eine große arbeits- und sozialmedizinische Bedeutung, weil sie hauptsächlich Patienten und Angehörige in einem Lebensabschnitt betrifft, in dem die berufliche Entwicklung sowie die Familienplanung eine wichtige Rolle spielt.

Symptome

Multiple Sklerose besitzt kein einheitliches klinisches Erscheinungsbild. Der morphologische Charakter und die Verteilung der Läsionen im ZNS entscheiden maßgeblich über Art und Ausmaß der Symptome. Die mit einer Multiplen Sklerose assoziierten Symptome lassen sich in neuropsychologische Symptome (kognitive Beeinträchtigungen, Fatigue und Depression), motorische Symptome und Einschränkungen der Mobilität (Spastik, Muskelschwäche, Ataxie und Tremor), Sensibilitätsstörungen und Schmerzen, Störungen der Blasen- und Darmfunktion sowie Störungen der Sexualität einteilen (17). Konzentrations- und Aufmerksamkeitsstörungen oder eine Abnahme von Gedächtnisleistungen treten bereits in den frühen Erkrankungsphasen mit minimaler klinischer Einschränkung auf (18, 19). Es besteht eine Korrelation zu MS-typischen morphologischen Veränderungen im ZNS (19). Eines der häufigsten neurologischen Begleitsymptome ist die Depression (20). Patienten mit krankheitsbedingten kognitiven Beeinträchtigungen sind häufiger von Depressionen betroffen als MS-Patienten ohne Beeinträchtigung (21, 22).

Eine ausgeprägte funktionelle Einschränkung erfahren Patienten durch die motorischen Symptome und Schmerzen, die mit der Krankheitsdauer zunehmen. Zusammen mit dem fortschreitenden Grad der Behinderung und den remittierenden Krankheitsschüben tragen die kognitiven Symptome zu einer schwerwiegenden Minderung der Lebensqualität der Betroffenen bei (20). Patienten mit erkrankungsbedingter schwerer kognitiver Beeinträchtigung sind mit höherer Wahrscheinlichkeit arbeitsunfähig, benötigen Unterstützung im Alltag und erfahren eine Einschränkung der sozialen Funktionen (23, 24). Gleiches gilt für Patienten mit fortgeschrittenem Behinderungsgrad, der international standardmäßig mittels Expanded Disability Status Scale (EDSS) quantifiziert wird (25). Eine Auswertung des deutschen MS-Registers ergab, dass im Jahr 2008 der EDSS-Wert im Median 3,5 betrug (26). In der untersuchten Zielpopulation waren lediglich 27,9 % der Patienten noch voll berufstätig. 39,4 % waren vorzeitig berentet und 6 % arbeitslos gemeldet. Mit steigender physischer Behinderung nahm der Anteil Patienten mit einer vorzeitigen Berentung zu (26, 27).

Krankheitsverlauf

Entsprechend der klinischen Ausprägung wird die Multiple Sklerose in vier verschiedene Verlaufsformen unterteilt, wobei bildgebende Verfahren zur Diagnosesicherung, bei akutem Schub sowie in der Therapiekontrolle unterstützend eingesetzt werden (28):

- das klinisch isolierte Syndrom (KIS)
- die primär progrediente Multiple Sklerose (PPMS)
- die sekundär progrediente Multiple Sklerose (SPMS)
- die schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (RRMS – Relapsing-remitting MS)

Das klinisch isolierte Syndrom (KIS) bezeichnet das erstmalige Auftreten klinischer Symptome verbunden mit dem Nachweis einer inflammatorischen Demyelinisierung. Diese erste Verlaufsform weist keine klassischen klinischen Kriterien der zeitlichen Dissemination auf (29). Für KIS-Patienten, die bereits multifokale, demyelinisierende Läsionen im Gehirn oder Rückenmark aufweisen, liegt das Risiko bei 60-80 % einen zweiten Krankheitsschub zu erleiden und damit eines der Kriterien für die klinisch gesicherte Multiple Sklerose zu erfüllen (30-32). Anhand der aktualisierten McDonald-Kriterien (Tabelle 3-2) ist die gesicherte Diagnose einer Multiplen Sklerose auch bei einem einzelnen klinischen Schub möglich, sofern sich aus den bildgebenden Untersuchungen (Magnetresonanztomographie - MRT) Hinweise auf eine in Zeit und Raum disseminierte Krankheitsaktivität ergeben (33). Das bedeutet, dass sich zur gleichen Zeit sowohl MS-typische kontrastmittelanreichernde als auch nicht-anreichernde Läsionen nachweisen lassen. Die aktualisierten McDonald-Kriterien ermöglichen so eine frühere Diagnose der MS-Erkrankung.

15 % der Patienten zeigen eine kontinuierliche Verschlechterung neurologischer Symptome, ohne dass zeitlich unabhängige Schübe auftreten. Diese Form wird als **primär progrediente Multiple Sklerose** (PPMS) bezeichnet und hat eine schlechtere Prognose als die anderen Verlaufsformen (34). Ein progressiver Verlauf kann sich ebenso im Verlauf einer langjährig schubförmig verlaufenden Multiplen Sklerose entwickeln. Dabei handelt es sich um die **sekundär progrediente Verlaufsform** (SPMS), bei der die Symptome und Beschwerden kontinuierlich zunehmen. Zu Beginn kann diese noch mit, im weiteren Verlauf dann auch ohne aufgesetzte Schübe auftreten. Die Diagnose SPMS wird i. d. R. retrospektiv, basierend auf dem klinischen Erscheinungsbild, gestellt. Patienten mit einer SPMS haben eine schlechtere Prognose als Patienten mit RRMS. Die Schubfrequenz nimmt häufig mit zunehmender Erkrankungsdauer ab (28). Beobachtungen des natürlichen, unbehandelten Verlaufs der Multiplen Sklerose zeigen, dass die Erkrankung etwa 15-29 Jahre nach Krankheitsbeginn in einen progredienten Verlauf übergeht (35, 36).

Die **schubförmig-remittierend verlaufende Multiple Sklerose** (RRMS) ist die häufigste Verlaufsform der Multiplen Sklerose. 85 % der Patienten werden initial mit RRMS diagnostiziert (34). Diese Verlaufsform zeichnet sich durch das wiederholte Auftreten von Schüben aus. Nach heutigem Kenntnisstand sind Schübe ein Ausdruck akuter, fokaler, disseminierter und wiederkehrender Entzündungen im ZNS. Sie äußern sich klinisch durch neurologische Funktionseinschränkungen und/oder pathomorphologisch durch neue oder

größer werdende Läsionen in der MRT-Bildgebung. Aus der Entzündungsreaktion resultiert ein Verlust der Nervenfasern, der bereits im Anfangsstadium morphologisch messbar ist. Allerdings können die axonalen Schäden zunächst klinisch unbemerkt bleiben, da neurologische Symptome erst auftreten, wenn ein Schwellenwert überschritten ist und die umliegenden Areale die Funktionsstörungen nicht mehr kompensieren können (4, 5, 37). Anfangs ist der Körper fähig, die entzündungsbedingte Demyelinisierung der Nervenfasern teilweise durch Remyelinisierung auszugleichen, wodurch sich die Symptome eines Schubes innerhalb von sechs bis acht Wochen zurückbilden können. Die beschwerdefreien Intervalle zwischen den Schüben sind patientenindividuell unterschiedlich lang. Obwohl der Patient in diesen Phasen keine oder nur geringe neurologische Symptome aufweist, können im MRT-Befund durchaus klinisch stumme Läsionen sichtbar sein, welche die chronische Entzündung des ZNS widerspiegeln. So nimmt das Ausmaß der Gewebedegeneration, die sich durch Axonverlust und Atrophie des Hirngewebes auszeichnet, mit der Krankheitsdauer zu, auch wenn sich die Schubrate gleichzeitig verringert (38). Daher ist das Ziel der medikamentösen Behandlungen die Krankheitsaktivität zu minimieren, um so eine Verlängerung der beschwerdefreien Intervalle zu erreichen und irreversiblen Funktionsverlusten vorzubeugen. Eine frühzeitige und nachhaltige Behandlung ist erforderlich, um die Krankheitsaktivität früh im Krankheitsverlauf zu beeinflussen sowie um eine Progression über eine kritische Schwelle hinaus zu vermeiden (z. B. EDSS 3) (39-43). Die Frühtherapie beeinflusst den Krankheitsverlauf positiv (44-47).

Pathogenese

Mit Hilfe histopathologischer und hochauflösender bildgebender Untersuchungsverfahren konnten die zugrunde liegenden molekularen Mechanismen der Erkrankung teilweise geklärt werden. Die typischen demyelinisierenden Läsionen können im gesamten ZNS auftreten. Zur Entstehung der Läsionen tragen mehrere Prozesse bei, die die Entzündungsreaktion, Schädigung der Oligodendrozyten und Demyelinisierung, Astroglie, Axonverlust und Remyelinisierung umfassen.

Gewöhnlich reguliert bzw. verhindert die Blut-Hirn-Schranke das Eindringen löslicher Substanzen und Leukozyten in das zentrale Nervensystem. Bei der Multiplen Sklerose allerdings ist die Infiltration von Lymphozyten ins ZNS ein früh auftretendes Ereignis. Es ist unklar, ob die Erkrankung durch bestimmte Faktoren in der Peripherie oder im ZNS ausgelöst wird.

In einem Modell wird davon ausgegangen, dass autoreaktive T-Zellen in der Peripherie beispielsweise durch molekulares Mimikry (Ähnlichkeit zwischen einem körpereigenem Protein und pathogener Erreger), Aktivierung Pathogen-spezifischer und autoreaktiver T-Zellen während einer Infektion oder durch Koexpression des T-Zellrezeptors mit unterschiedlicher Spezifität aktiviert werden (48-51). Diese migrieren zusammen mit aktivierten B-Zellen und Monozyten ins ZNS.

Bei frühen Läsionen bilden Makrophagen und CD8+ T-Zellen den größten Anteil der infiltrierenden Zellen. Zu einem geringeren Anteil sind CD4+ T-Zellen, B-Zellen und

Plasmazellen nachweisbar (4). Als zentraler Auslöser der Entzündungsreaktion werden autoreaktive CD4+ und CD8+ T-Zellen sowie TH17-Zellen, angesehen (52, 53). TH17-Zellen inhibieren im Speziellen durch die Ausschüttung von Interleukin-17 (IL-17) und IL-20 die endothelialen Zell-Zell-Kontakte (54). Die daraus resultierende erhöhte Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke geht mit der Initiierung der pathologischen Kaskade bestehend aus Entzündung, perivaskulärer Zellinfiltration und Schädigung von Neuronen und Gliazellen einher. Mit voranschreitender Erkrankung treten diffuse Infiltrationen von T- und B-Zellen auf. Es erfolgt eine Aktivierung von Astrozyten und Microglia. Die Autoimmunreaktion führt mehr und mehr zum Abbau des Myelins sowie Axonverlust. Dies ist mit einer zunehmenden Atrophie der grauen und weißen Substanz verbunden (55).

Um die Demyelinisierung des ZNS aufzuhalten und somit den Verlauf der Erkrankung günstig beeinflussen zu können, müssen MS-Therapien die beschriebene pathologische Reaktionskaskade des Immunsystems durchbrechen. So reduzieren einige Präparate beispielsweise die Anzahl der CD4+ und CD8+ T-Zellen sowie TH17-Zellen. Auch wenn die Autoimmunreaktion im frühen Krankheitsstadium möglicherweise ausschließlich anhand klinisch stummer Läsionen im MRT-Befund sichtbar ist, verursacht sie dennoch oftmals auch irreversible axonale Schäden. Für den Patienten ist es daher von größter Bedeutung, dass frühestmöglich eine gesicherte Diagnose gestellt und die verlaufsmodifizierende Therapie begonnen wird.

Autoreaktive T- und B-Zellen sind wesentlicher Bestandteil der Entstehung MS-typischer Entzündungsreaktion im ZNS. Cladribin-Tabletten reduzieren sowohl ruhende als auch sich-teilende Lymphozyten und bewirken damit eine schnelle und vorübergehende Reduktion von CD4+ und CD8+ T-Zellen sowie CD19+ B-Zellen mit anschließender Repopulation der Lymphozyten, so nimmt man an, mit einem veränderten Muster, was sich in der nachhaltigen Wirksamkeit von Cladribin zeigt. Durch die Behandlung mit Cladribin-Tabletten wird demzufolge eine der zentralen Signalkaskaden der Erkrankung unterbrochen.

Diagnose

Die initial auftretenden neurologischen Symptome, die den Verdacht einer Multiplen Sklerose entstehen lassen, sind sehr verschieden.

Sie können sich klinisch monofokal, multifokal, monophasisch, multiphasisch oder progressiv darstellen. Infektionen, neoplastische, kongenitale, metabolische oder vaskuläre Erkrankungen sowie idiopathische inflammatorische, demyelinisierende Erkrankungen können eine ähnliche klinische Präsentation haben (z. B. systemischer Lupus erythematoses, Morbus Behçet, Panarteriitis nodosa, Sjögren-Syndrom, Neurosarkoidose, Neuroborreliose). Da es für die Diagnose der Multiplen Sklerose keinen spezifischen Test gibt, beruht die Diagnosestellung aktuell auf den sogenannten McDonald-Kriterien von 2010 (33) und der Zusatzdiagnostik, um sowohl die klinische als auch die laborgestützte (paraklinische) Symptomatik zu erfassen und die Erkrankung gegenüber anderen Erkrankungen des ZNS abgrenzen zu können. Insbesondere die Erfassung von Läsionen über MRT-Untersuchungen spielt hierbei eine wichtige Rolle (siehe nachfolgend).

Ein besonderes Augenmerk sollte dabei auf die zeitliche und räumliche Dissemination gelegt werden (56). Liquoruntersuchungen und elektrophysiologische Verfahren (evozierte Potenziale) können Aufschluss über Entzündungsmarker und den Immunglobulin-Index bzw. klinisch stumme Läsionen im Hirnstamm, visuellen System oder Rückenmark geben. Die Diagnose der Multiple Sklerose erfolgt seit 2001 basierend auf den McDonald Kriterien (57) durch eine Kombination aus klinischer Symptomatik und bildgebenden Verfahren. MRT-Untersuchungen sind in den letzten Jahren zum wichtigsten Bestandteil der Diagnostik der Multiplen Sklerose geworden. Insbesondere die Diagnose der schubfreien, primär progredienten Multiplen Sklerose wird dadurch erleichtert. Die McDonald-Kriterien wurden auf Basis neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse in den Jahren 2005 und 2010 aktualisiert. Diese revidierten McDonald-Kriterien von 2010 erlauben eine frühzeitige, klinisch gesicherte Diagnose bereits nach einem ersten Krankheitsschub, wenn weitere Auffälligkeiten in mindestens einem Funktionssystem vorliegen und sich Veränderungen, die für die Multiple Sklerose typisch sind, im MRT zeigen (33). Für die gesicherte Diagnose entfällt somit die Notwendigkeit eines zweiten schubförmigen Ereignisses durch eine positive MRT-Untersuchung und stützende Laborparameter. Eine frühzeitige Diagnose ist für den Patienten von großer Bedeutung, weil sie zum einen die sehr belastende Zeit der Ungewissheit verringert, aber vor allem einen raschen Behandlungsbeginn ermöglicht. Ein frühzeitiger Behandlungsbeginn wirkt sich günstig auf Behandlungsverlauf und Prognose aus (33).

Tabelle 3-2: Revidierte McDonald-Kriterien (2010) zur Diagnose von Multipler Sklerose

Klinische Symptomatik	Weitere erforderliche Kriterien
≥ 2 Schübe ^a , ≥ 2 objektivierbar nachgewiesene Läsionen + Evidenz für ein vorausgegangenes Schubereignis	Keine
≥ 2 Schübe ^a , eine objektivierbar nachgewiesene Läsion	Räumliche Disseminierung, Nachweis durch: <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 1 T2-Läsionen in mind. 2 von 4 MS-typischen Regionen des ZNS • oder Abwarten eines weiteren Schubes, der durch eine Läsion an einer anderen Lokalisation verursacht wurde
1 Schub ^a , ≥ 2 objektivierbar nachgewiesene Läsionen	Zeitliche Disseminierung, Nachweis durch: <ul style="list-style-type: none"> • Gleichzeitiges Vorhandensein von asymptomatischen Gadolinium-aufnehmenden und nicht-aufnehmenden Läsionen • oder neue T2- und/oder Gadolinium-aufnehmenden Läsion(en) im bei Nachfolge MRT Zeit-unabhängig gegenüber dem Baseline-Scan • oder Abwarten eines weiteren Schubes
1 Schub ^a , eine objektivierbar nachgewiesene Läsion (klinische isoliertes Syndrom)	<u>räumlicher Disseminierung:</u> <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 1 T2-Läsion in mind. 2 von 4 MS-typischen Regionen des ZNS • oder Abwarten eines weiteren Schubes, der durch eine Läsion an einer anderen Lokalisation verursacht wurde und <u>zeitlicher Disseminierung:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Gleichzeitiges Vorhandensein von asymptomatischen Gadolinium-aufnehmenden und nicht-aufnehmenden Läsionen • oder neue T2- und/oder Gadolinium-aufnehmenden Läsion(en) im bei Nachfolge MRT Zeit-unabhängig gegenüber dem Baseline-Scan • oder Abwarten eines weiteren Schubes

Klinische Symptomatik	Weitere erforderliche Kriterien
Schleichende neurologische Progression (PPMS)	Kontinuierliche klinische Progression über ein Jahr (retrospektiv/prospektiv) Zutreffen von zwei der folgenden drei Punkte: <ul style="list-style-type: none"> • Nachweis räumlicher Disseminierung durch ≥ 1 T2-Läsion in mind. 2 von 4 MS-typischen Regionen des ZNS, • Nachweis räumlicher Disseminierung durch ≥ 2 T2-Läsion im Rückenmark • oder positiver Liquorbefund (Nachweis oligoklonaler Banden/erhöhter IgG-Index)
a: Ein Schub gemäß McDonald-Kriterien ist definiert als eine Episode neurologischer Störungen, die typisch sind für einen entzündlichen demyelinisierenden Prozess im ZNS, mindestens 24 Stunden anhalten und nicht von Fieber oder einer Infektion begleitet werden. IgG: Immunglobulin G; MRT: Magnetresonanztomographie; mind.: Mindestens; MS: Multiple Sklerose; ZNS: Zentrales Nervensystem Quellen: (33, 58)	

Prognose

Bisher sind keine direkt verwertbaren Marker verfügbar, die eine zuverlässige Aussage über die Prognose erlauben. Der Verlauf einer Multiplen Sklerose ist individuell abhängig von der räumlichen und zeitlichen Streuung der entzündlichen Läsionen im ZNS und daher sehr heterogen und schwer vorhersagbar.

Untersuchungen des natürlichen, unbehandelten Verlaufs der Multiplen Sklerose ergaben, dass bestimmte Symptome mit einem ungünstigen Verlauf assoziiert sind. Als ungünstig gelten motorische oder zerebelläre Symptome, die bereits zu Krankheitsbeginn feststellbar sind, ein kurzes Intervall zwischen den ersten beiden Schüben, eine hohe Schubfrequenz sowie eine unvollständige Rückbildung nach dem Schub. Weiterhin gelten eine hohe Anzahl Läsionen im initialen MRT, eine persistierende fokale inflammatorische Aktivität im MRT, ein hohes Alter bei Erkrankungsbeginn und das männliche Geschlecht als prognostisch ungünstige Faktoren (Tabelle 3-3) (59-61).

Tabelle 3-3: Prognostische Faktoren

Prognostisch ungünstige Faktoren	Prognostisch günstige Faktoren
<ul style="list-style-type: none"> • Frühe motorische oder zerebelläre Zeichen • Hohe initiale Schubfrequenz • Lange Dauer des Schubes • Unvollständige Rückbildung des Schubes • Multiple Läsionen im initialen MRT • Später Erkrankungsbeginn (Erkrankungsalter) 	<ul style="list-style-type: none"> • Erhaltene Gehfähigkeit • Krankheitsbeginn im Alter < 35 Jahren • Monosymptomatischer Beginn • Gute Rückbildung der Schübe • Kurze Dauer des Schubes • Ausschließlich sensible Symptome
MRT: Magnetresonanztomographie Quellen: (59-61)	

Sekundär progrediente Multiple Sklerose (SPMS)

Die Zulassung von Cladribin-Tabletten betrifft Patienten mit schubförmig verlaufender Multipler Sklerose und hoher Krankheitsaktivität (62). Gemäß den Ausführungen der European Medicines Agency entwickeln sich die mit der Erkrankung assoziierten Schübe sowohl bei RRMS als auch bei SPMS aufgrund derselben entzündlichen pathophysiologischen Prozesse (63). Daher lassen sich die Ergebnisse zur Wirksamkeit von Cladribin-Tabletten bei Patienten mit RRMS auch auf Patienten mit SPMS mit aufgesetzten Schüben übertragen. In Folge dessen fällt auch die SPMS mit aufgesetzten Schüben unter den Begriff der schubförmig verlaufenden Multiplen Sklerose, sofern die betroffenen Patienten an aufgesetzten Schüben leiden.

Eine erste Definition der SPMS wurde im Rahmen einer internationalen Studie im Jahr 1996 unternommen und inzwischen mehrfach aktualisiert (28). Demnach entwickelt sich eine SPMS mit aufgesetzten Schüben aus einer bestehenden RRMS unter stetiger Krankheitsprogression. Um den Übergang zwischen diesen Verlaufsformen erfassen zu können, fehlen bis heute klare klinische, bildgebende, immunologische oder pathologische Kriterien. Auch die Bedeutung des Begriffs „Krankheitsprogression“ unterliegt der ständigen Diskussion in Fachkreisen (64).

Im Allgemeinen wird unter der Verlaufsform SPMS eine von Schüben unabhängige, kontinuierliche Verschlechterung der neurologischen Symptomatik verstanden (64). Diese Verschlechterung verläuft nicht uniform, sondern sie kann von Phasen der Krankheitsstabilität unterbrochen werden oder in einem Plateau münden. Das Auftreten von aufgesetzten Schüben im Rahmen der SPMS ist möglich, jedoch nicht obligat (Abbildung 3-1). Es wird entsprechend entweder von einer SPMS mit aufgesetzten Schüben oder einer SPMS ohne aufgesetzte Schübe gesprochen.

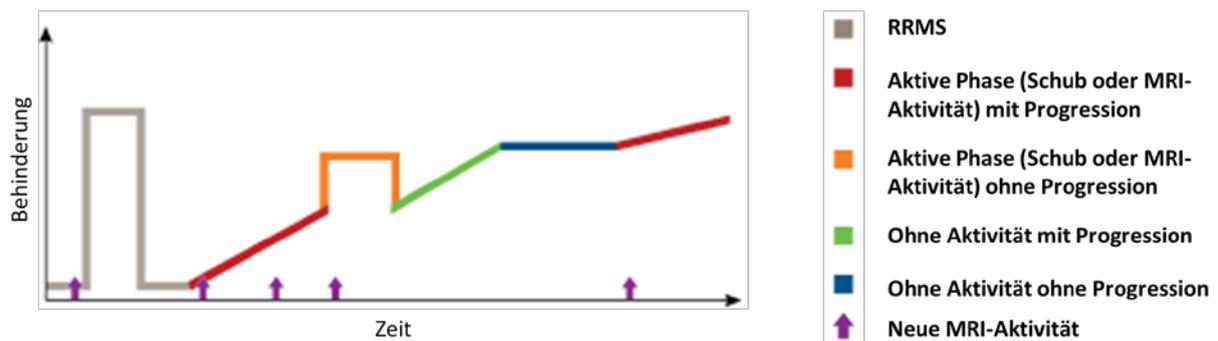


Abbildung 3-1: Aktivitätsmuster der SPMS im Zeitverlauf (Quelle: nach National Multiple Sclerosis Society (65)).

Im Jahr 2016 haben Lorscheider et al. einen Versuch unternommen, eine validierte Definition der SPMS zu entwickeln (66). Für die Diagnosestellung spielen folgende Kriterien eine Rolle: Die EDSS-Punktzahl, die Domäne „Pyramidale Funktion“ des Kurtzke Functional Systems (KFS), der Zeitrahmen der bestätigten Krankheitsprogression sowie die Schubaktivität vor und nach der Diagnose. In Tabelle 3-4 sind die möglichen Ausprägungen dieser Kriterien für die

Definition der SPMS zusammengefasst. Für jedes Kriterium kann eine Ausprägung herangezogen werden.

Tabelle 3-4: Mögliche Kriterien für die Definition der SPMS

Kriterium
Mögliche Ausprägungen
Verschlechterung der EDSS-Punktzahl
Zunahme um 1,5 Punkte bei EDSS = 0 vor dem Übergang in SPMS, Zunahme um 1,0 Punkt bei EDSS zwischen 1,0 und 5,5 Punkte vor dem Übergang in SPMS oder Zunahme um 0,5 Punkte bei EDSS > 5,5 vor dem Übergang in SPMS
Zunahme um 1 Punkt
Zunahme um 2 Punkte
Minimale EDSS-Punktzahl zum Zeitpunkt des Übergangs in SPMS
0 Punkte
3 Punkte
4 Punkte
Minimale Punktzahl im FS „Pyramidale Funktion“ zum Zeitpunkt des Übergangs in SPMS
0 Punkte
2 Punkte
Bestätigte Krankheitsprogression an zwei oder mehr aufeinanderfolgenden Visiten innerhalb eines Zeitintervalls von minimal
3 Monaten
6 Monaten
12 Monaten
24 Monaten
Bestätigung innerhalb des FS, das zum Progressionsereignis führt
Nicht notwendig
Notwendig
Schubaktivität vor der Diagnose der SPMS
Keine Schübe innerhalb von 30 Tagen vor der Diagnose
Keine Schübe innerhalb von 30 Tagen vor der Diagnose und Ausschluss jeglicher Krankheitsprogression aufgrund von Schüben
Schubaktivität nach der Diagnose der SPMS
Nicht spezifiziert
Nicht mehr als 2 Schübe innerhalb von 24 Monaten nach der Diagnose der SPMS
EDSS: Expanded Disability Status Scale; FS: Funktionsskala; SPMS: Sekundär progrediente Multiple Sklerose

Die oben aufgelistete Vielzahl relevanter anamnestischer und diagnostischer Kriterien und deren Kombination führt zu insgesamt 576 möglichen Definitionen der SPMS und

veranschaulicht die Herausforderung einer stringenten Definition für diese Verlaufsform der MS (66).

Der Übergang von RRMS in SPMS kann sich bereits im Alter von 40 Jahren ereignen, aktuellen Studienergebnissen nach manifestiert sich SPMS jedoch zumeist im höheren Alter (64, 67, 68). Die Wahrscheinlichkeit, eine SPMS zu entwickeln, nimmt mit der Dauer der Erkrankung zu. Vor der Entwicklung verlaufsmodifizierender Therapien publizierte Studien berichteten, dass 50% der mit RRMS diagnostizierten Patienten innerhalb von zehn Jahren und 90% innerhalb von 25 Jahren eine SPMS entwickelten (siehe Abschnitt 3.2.3). Die Behandlung mit krankheitsmodifizierenden Medikamenten hat möglicherweise einen Einfluss auf die Entwicklung einer SPMS, dieser Zusammenhang wurde bisher jedoch nicht quantifiziert (69).

Die im Rahmen der RRMS auftretenden Entzündungsprozesse im Zentralnervensystem dauern auch bei Patienten mit SPMS fort (64). Zudem können in der progressiven Krankheitsphase periphere Entzündungen eine wichtige Rolle spielen. Des Weiteren werden bei etwa 40 % der Patienten mit SPMS post mortem Lymphfollikel-ähnliche Strukturen in den Hirnhäuten und tieferen Hirnregionen entdeckt (70). Die einwandernden Lymphozyten können große Mengen zytotoxischer und pro-inflammatorischer Zytokine in die zerebrospinale Flüssigkeit ausschütten und für die neurologischen Schäden verantwortlich sein (71). Weitere pathologische Prozesse, welche die Krankheitsprogression unter SPMS beeinflussen, sind oxidativer Stress, mitochondriale Schäden und vaskuläre Dysfunktion (72-74). Die Folgen sind weitere axonale Läsionen und zusätzliche Atrophie sowohl der weißen als auch der grauen Hirn-Substanz (75).

Die mit der SPMS assoziierten neurologischen Schäden führen im Krankheitsverlauf zu Exazerbationen der bereits bestehenden klinischen Symptome. Dazu gehören Blasenschwäche, Depressionen, Einschränkungen der Mobilität, kognitive Dysfunktionen, Müdigkeit, Schwäche, sexuelle Dysfunktion und Störungen des Verdauungsapparates (76-78).

Therapie der Erkrankung

Eine sorgfältige Charakterisierung des klinischen Phänotyps und des Krankheitsverlaufs der Multiplen Sklerose ist die Voraussetzung für die individuelle Entscheidung, welche Therapie für den Patienten angemessen ist. Mit dem wachsenden Verständnis der Erkrankung und ihrer Pathologie wurden zusätzlich zu den reinen klinischen Symptomen bildgebende Verfahren zur Verlaufsbeschreibung hinzugezogen. Als wichtigste Therapieziele gelten eine Linderung der Symptome und die Reduktion der Krankheitsaktivität, um die Behinderungsprogression zu verlangsamen bzw. aufzuhalten.

Bei der Therapie der Multiplen Sklerose unterscheidet die Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) zwischen der Therapie eines akuten Schubes und der verlaufsmodifizierenden Therapie (20). Kortison wird zur Linderung eines akuten Schubes verwendet. Es zeigt allerdings keinen deutlichen Effekt auf den langfristigen Verlauf der Erkrankung und wird somit nur kurzzeitig unterstützend verwendet (79).

Das Ziel der Behandlung der SPMS ist es darüber hinaus, die fortschreitende, krankheitsbedingte Behinderung aufzuhalten oder zu verlangsamen (80). Für Patienten, bei denen überlagert Schübe auftreten, stehen in Deutschland vorrangig die Wirkstoffe Interferon beta (1a und 1b) als subkutane Injektion zur Verfügung (20, 81, 82). Nach Versagen oder bei Unverträglichkeit einer immunmodulierenden Therapie mit Interferon beta kann Mitoxantron zum Einsatz kommen. Aufgrund der hohen Toxizität von Mitoxantron besteht für diesen Wirkstoff eine Lebenshöchstdosis von 140 mg/m², die im Allgemeinen bereits nach wenigen Jahren erreicht wird (20, 83). Abbildung 3-2 zeigt das Stufenschema zur Behandlung der Multiplen Sklerose in all ihren Verlaufsformen.

Indikation		KIS	RRMS			SPMS	
Verlaufsmodifizierende Therapie	(hoch-) aktiv		1. Wahl - Alemtuzumab - Fingolimod - Natalizumab	2. Wahl - Mitoxantron - (Cyclophosphamid)	3. Wahl - Experimentelle Verfahren	mit aufgesetzten Schüben	ohne aufgesetzten Schübe
	mild/ moderat	- Glatirameracetat - Interferon- β 1a - Interferon-β 1b	- Glatirameracetat - Interferon- β 1a - Interferon- β 1b - Dimethylfumarat - PEG-IFN- β 1a - Teriflunomid - (Azathioprin)			- Interferon- β 1a - Interferon- β 1b - Mitoxantron - (Cyclophosphamid)	- Mitoxantron - (Cyclophosphamid)
Schub-therapie	2. Wahl	Plasmaseparation					
	1. Wahl	Methylprednisolon					

Abbildung 3-2: Stufentherapieschema der DGN (Quelle modifiziert nach (20))

KIS: Klinisch isoliertes Syndrom; RRMS: Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose; SPMS: Sekundär progrediente Multiple Sklerose

Zusätzlich kann Cyclophosphamid als Reservepräparat eingesetzt werden, wenn eine immunmodulatorische Therapie mit Beta-Interferonen nicht möglich ist (20, 84). In der Leitlinie zur Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose wird Cyclophosphamid jedoch nicht als Empfehlung für die Behandlung von Patienten mit SPMS aufgeführt. Darüber hinaus besteht eine Zulassung für Daclizumab zur Behandlung der schubförmigen Multiplen Sklerose (85). Aufgrund der mit RRMS vergleichbaren Pathophysiologie ist die SPMS mit aufgesetzten Schüben von dieser Indikation eingeschlossen (63).

Charakterisierung der Zielpopulation

Gemäß Fachinformation werden Cladribin-Tabletten (MAVENCLAD®) angewendet bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit hochaktiver schubförmiger Multipler Sklerose.

Eine Definition des Begriffs „hochaktive“ sekundär progrediente Multiple Sklerose gibt es in der Literatur nicht. Im Rahmen des vorliegenden Nutzendossiers wird der Terminus „hochaktiv“ bei der sekundär progredienten Multiplen Sklerose gleichgesetzt mit aufgesetzten Schüben. Diese Definition entspricht der Auffassung des G-BA, nach der sich das

Indikationsgebiet C auf Patienten mit der sekundär progredienten Form der Multiplen Sklerose mit aufgesetzten Schüben bezieht (86).

Die Zielpopulation besteht daher aus allen Patienten, die an einer sekundär progredienten Multiplen Sklerose leiden und bei denen aufgesetzte Schübe auftreten.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Therapeutischer Bedarf

Mit einem mittleren Erkrankungsalter von 32,9 Jahren ist Multiple Sklerose nicht nur eine der häufigsten Krankheiten des Nervensystems junger Erwachsener (13), sondern tritt auch in der produktivsten Lebensphase eines Menschen auf. Die berufliche Karriere und Familienplanung spielen in diesem Lebensabschnitt eine wichtige Rolle. Für betroffene Patienten stellen der unvorhersehbare und fortschreitende Verlauf der bisher unheilbaren Erkrankung, eine mögliche mangelnde Wirksamkeit der Therapeutika und die auftretenden Nebenwirkungen medikamentöser Therapien eine große Belastung dar. Hinzu kommt, dass während eines akuten Schubes ausgeprägte neurologische Beeinträchtigungen auftreten können, die mitunter einen schwerwiegenden Einschnitt in das tägliche Leben bedeuten.

Aufgrund der progredienten Erkrankung bei Patienten mit SPMS resultiert die zunehmende irreversible Schädigung des zentralen Nervensystems in einer zunehmenden Behinderung. Die zunächst vorübergehend auftretenden Beeinträchtigungen entwickeln sich zu persistierenden Beeinträchtigungen und gehen mit einer starken Minderung der Lebensqualität des Patienten einher. Der Verlust von Beweglichkeit und kognitiver Leistungsfähigkeit, Depressionen, Angstzustände und Schmerzen resultieren in vielen Fällen in der dauerhaften Arbeitsunfähigkeit (87). Ebenso werden das Ausüben von Freizeitaktivitäten und der normalen Rollenfunktion im sozialen Umfeld stark erschwert (88). Letztendlich kann die Multiple Sklerose zur vollkommenen Unselbstständigkeit und Pflegebedürftigkeit der Patienten führen. Verglichen mit der Allgemeinbevölkerung weisen Patienten mit Multipler Sklerose eine erhöhte Sterblichkeit auf. Die Lebenserwartung liegt durchschnittlich 7 bis 14 Jahre unter der allgemeinen Lebenserwartung, wobei diese keine Abhängigkeit von der Verlaufsform aufweist (89). Dabei werden 45 bis 75 % der Todesfälle der Krankheit und ihren assoziierten Komplikationen zugeschrieben. Allerdings weisen Multiple Sklerose Patienten ein erhöhtes Suizidrisiko auf (89). In diesem Zusammenhang stellt die hohe Prävalenz der Depression wahrscheinlich einen bedeutenden Risikofaktor dar (90). Aus Langzeitstudien geht hervor, dass eine Therapie von Multiple-Sklerose-Patienten mit Interferon β -1b die Mortalität reduziert (91).

Die mit der Multiplen Sklerose assoziierten Symptome können unter SPMS eine Exazerbation erfahren und eine weitere Verschlechterung der körperlichen und geistigen Leistungsfähigkeit der Patienten zur Folge haben. Zusätzliche Arbeitsausfälle, eine entscheidende Verringerung der Lebensqualität und erhöhte Kosten im Gesundheitswesen sind die Konsequenzen (69, 92). Eine signifikante Einschränkung der Lebensqualität besteht nicht nur im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung, sondern auch gegenüber anderen chronischen Erkrankungen, wie entzündlichen Darmerkrankungen oder rheumatoider Arthritis (93-95). Insbesondere die lange Krankheitsdauer unter SPMS ist mit einer erheblichen Verschlechterung auf den physikalischen Funktionsskalen verbunden, welches das Ausmaß der Behinderungsprogression und die schlechte Prognose für die betroffenen Patienten verdeutlicht (69).

Verfügbare Therapieregime

Da für die Multiple Sklerose bisher noch keine ursächliche Therapie zur Verfügung steht, wird bei den Ansätzen unterschieden zwischen der Therapie des akuten Schubes, symptomatischer Therapie und krankheitsmodifizierender Therapie. Nur Letztere greift aktiv in die Pathologie der Erkrankung ein und kann damit die Schubfrequenz reduzieren und die Behinderungsprogression verlangsamen.

Während sich die Bandbreite an Therapieoptionen für schubförmige Krankheitsverläufe der MS in den letzten Jahren vergrößerte, stehen für SPMS nur wenige spezifische Wirkstoffe zur Verfügung. Diese umfassen Interferon beta und Mitoxantron, wobei letzteres mit erheblichen myelosuppressiven und kardiotoxischen Effekten assoziiert ist (96, 97). Aufgrund der hohen Toxizität von Mitoxantron besteht für diesen Wirkstoff eine Lebenshöchstdosis von 140 mg/m², die im Allgemeinen bereits nach wenigen Jahren erreicht wird (83). Zur Behandlung der hochaktiven schubförmigen Multiplen Sklerose ist zudem Daclizumab zugelassen (85), welches aufgrund der mit RRMS vergleichbaren Pathophysiologie auch die SPMS mit aufgesetzten Schüben einschließt.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Cladribin-Tabletten

Der Wirkmechanismus von Cladribin-Tabletten ist neu und unterscheidet sich grundlegend von den bisher zugelassenen Arzneimitteln im Anwendungsgebiet. Trotz einer Behandlungsdauer von maximal 20 Tagen in den ersten zwei Jahren kann der Therapieeffekt des oral verabreichten Wirkstoffs bei Patienten mit SPMS mit aufgesetzten Schüben über mehr als vier Jahre anhalten. Aufgrund der ähnlichen zugrunde liegenden pathophysiologischen Prozesse bei RRMS und SPMS mit Schüben erweitern Cladribin-Tabletten das therapeutische Spektrum (63).

Durch die Anwendung von Cladribin-Tabletten wird die für die Multiple Sklerose charakteristische T- und B-Lymphozyten vermittelte Signalkaskade unterbrochen, welche die Entzündungsreaktion im ZNS hervorruft. Im Gegensatz zu anderen krankheitsmodifizierenden Therapien wird das Immunsystem nicht dauerhaft supprimiert (siehe Modul 2) (98), wodurch sich das Risiko der Infektanfälligkeit verringert. Da Cladribin die Blut-Hirn-Schranke durchqueren kann (99), ist zudem eine direkte Wirkung auf Zellen im ZNS möglich. Eine Therapie mit Cladribin-Tabletten verringert die Schubrate und die in der Magnetresonanztomographie gemessene Läsionslast. Auch eine Reduktion der

Behinderungsprogression konnte nachgewiesen werden (100). Viele der derzeit verfügbaren Therapeutika werden parenteral verabreicht. Damit sind nicht selten Schmerzen oder Nekrosen an den Applikationsstellen verbunden (81, 82, 101-103), die das Wohlbefinden des Patienten zusätzlich mindern. Da es sich bei Cladribin-Tabletten um ein Arzneimittel handelt, welches oral verabreicht wird, lassen sich die erwähnten injektionsbedingten Nebenwirkungen vermeiden.

Mit Cladribin-Tabletten (MAVENCLAD®) steht somit erstmals ein orales, hochwirksames Arzneimittel für Patienten mit sekundär progredienter Multipler Sklerose mit aufgesetzten Schüben zur Verfügung. Darüber hinaus verbessert das innovative Dosierungsschema die Adhärenz, weil die Zeit der Behandlung mit acht bis zehn Tagen pro Jahr in zwei aufeinanderfolgenden Jahren – mit anhaltender Wirkung nach Beendigung der Therapie in den Jahren 3 und 4 – im Vergleich zu den anderen im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln begrenzt ist.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fach- und Gebrauchsinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Inzidenz der SPMS

Angaben zur jährlichen Inzidenz der Multiplen Sklerose reichen von $< 1/100.000$ (104, 105) bis $> 10/100.000$ (106, 107). Die Häufigkeit der Erstmanifestation der SPMS basiert auf der Übergangsrate aus der Verlaufsform RRMS in die SPMS. Für etwa 80 % der Patienten ist die erste Verlaufsform, in der sich MS präsentiert, das klinisch isolierte Syndrom (siehe Abschnitt 3.2.1) (75). Die Konversionsrate von KIS zu RRMS wird für Patienten im Alter von 20 Jahren mit etwa 21 % beziffert. Die mittlere Konversionsrate von RRMS in SPMS über alle Alterskategorien liegt zwischen 2,5 % und 4,6 % pro Jahr (108, 109).

In der Literatur unterliegt der Patientenanteil, bei dem sich eine SPMS manifestiert, einer hohen Varianz und wird mit 50 bis 90 % beziffert (75, 110-112). Durchschnittlich entwickelt sich die SPMS bei etwa 85 % der Patienten mit RRMS irgendwann im Krankheitsverlauf (113). Der Übergang von RRMS in SPMS findet nach einer Krankheitsdauer von 10 bis 20 Jahren statt (75, 111, 112).

Die in der Literatur identifizierten Angaben zur Inzidenz der SPMS sind aufgrund der verschiedenen Definitionen der Erkrankung äußerst heterogen (siehe Abschnitt 3.2.1). Daher

sind die hier aufgeführten Raten für die Konversion von RRMS in SPMS lediglich als orientierende Angaben zu verstehen.

Prävalenz der SPMS

Weltweit waren im Jahr 2013 schätzungsweise 2,3 Mio. Menschen von Multipler Sklerose betroffen (114). Die Prävalenz zeigt bedeutende geographische Unterschiede, mit einem niedrigen Level beispielsweise in Südostasien (0-5/100.000) und einer hohen Prävalenz in Nordamerika und Europa (>100/100.000) (114). Es wird angenommen, dass verschiedene Umweltfaktoren und eine genetische Prädisposition zu der ungleichmäßigen geographischen Verteilung führen (115). Europa zählt zu den Regionen mit einer hohen Prävalenz (10, 116). Die über die Jahre für europäische Länder beschriebenen Prävalenzen variieren stark zwischen $\leq 20/100.000$ in einigen älteren Studien (104, 105, 117-119) bis zu $\geq 200/100.000$ (106, 107, 120, 121). Gleichmaßen reichen die Angaben zur jährlichen Inzidenz von $< 1/100.000$ (104, 105) bis $> 10/100.000$ (106, 107).

Die Angaben für Deutschland variieren ebenfalls Abhängigkeit von der betrachteten Population und Region sowie der verwendeten Methodik (Tabelle 3-5). In der Leitlinie der DGN wird die Zahl der Betroffenen auf mindestens 120.000 Personen geschätzt (20). In einer Veröffentlichung aus dem Jahr 2014 wurde die Prävalenz der Multiplen Sklerose anhand der Abrechnungsdaten der gesetzlichen Krankenversicherungen (GKV) ermittelt (16). Grundlage bildeten dabei die für das Jahr 2010 im Rahmen der Erhebung zum morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleichs (Morbi-RSA) gemeldeten ambulanten und stationären Diagnose-, ambulanten Versorgungs-, Stamm- sowie Kostendaten aller GKV-Versicherten. Die Zahl der Patienten mit Multipler Sklerose war mit fast 200.000 GKV-Versicherten deutlich höher, als bisher angenommen. Da etwa 15 % der Bevölkerung in Deutschland nicht gesetzlich krankenversichert und demzufolge in der genannten Untersuchung nicht erfasst waren, wird die tatsächliche Prävalenz höher liegen (16). Für die Altersgruppe 45 bis 49 Jahre wurde die höchste Prävalenz ermittelt (Abbildung 3-3), wohingegen in den Altersgruppen ab 50 Jahren eine geringere Prävalenz zu beobachten war (16). Das Durchschnittsalter bei Erkrankungsbeginn liegt gemäß deutschem MS-Register aktuell bei 32,9 Jahren (13). In ca. 3 - 5 % aller Erkrankungsfälle tritt die Multiple Sklerose bereits vor dem 17. Lebensjahr auf (122, 123).

Eine Übersicht der identifizierten Studien zur Prävalenz der Multiplen Sklerose in Deutschland ist in Tabelle 3-5 dargestellt.

Tabelle 3-5: Übersicht der Studien zur Epidemiologie der MS

Referenz/ Autor	Bezugsjahr/Periode; Art der Datenerhebung	Ergebnis: Prävalenz
Daten aus Deutschland		
Hein & Hopfenmüller, 2000 (124)	1997 Hochrechnung aus Befragung von niedergelassenen Neurologen und Nervenärzten; niedergelassene Praktiker, Allgemeinmediziner und Internisten; Neurologen und Nervenärzte in neurologischen Abteilungen und Ambulanzen von Krankenhäusern	~ 122.000 Patienten 149 pro 100.000 (Einwohner)
Fasbender & Komel, 2008 (125)	1998-2002 Prospektive Erhebung von Patienten mit einer MS-Diagnose	128 pro 100.000 (Einwohner)
Glaeske et al., 2010 (126)	2004 - 2008 BEK: ambulante Diagnosedaten	0,26 % Hochgerechnet auf all GKV-Versicherte: ~ 182.000
Glaeske et al., 2014 (127)	2006 – 2012; BEK: ambulante Diagnosedaten	Frauen: 0,34 % (2006) - 0,44 % (2012), Männer: 0,13 % (2006) - 0,17 % (2012)
Hoer et al., 2014 (128)	2005 - 2009 Abrechnungsdaten der KV Bayern	0,123 % - 0,175 % ~103.000 – 143.000
Petersen et al., 2014 (16)	2010 Morbi-RSA, ICD-10 G 35	~ 200.000 ^a mittlere Prävalenzrate: 382 pro 100.000 (Frauen) 167 pro 100.000 (Männer) 289 pro 100.000 (Versicherte)
Spannweite Prävalenz: 103.000 – 200.000 MS-Patienten		
a: Patienten die mindestens in einem Quartal ein (ambulante oder stationäre) Diagnose aus der Gruppe G35 – Multiple Sklerose erhalten haben.		
BEK: Barmer Ersatzkasse; BVA, Bundesversicherungsamt; GKV: Gesetzliche Krankenkasse; ICD: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems; KV: Kassenärztliche Vereinigung; Morbi-RSA: morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleich; MS: Multiple Sklerose		

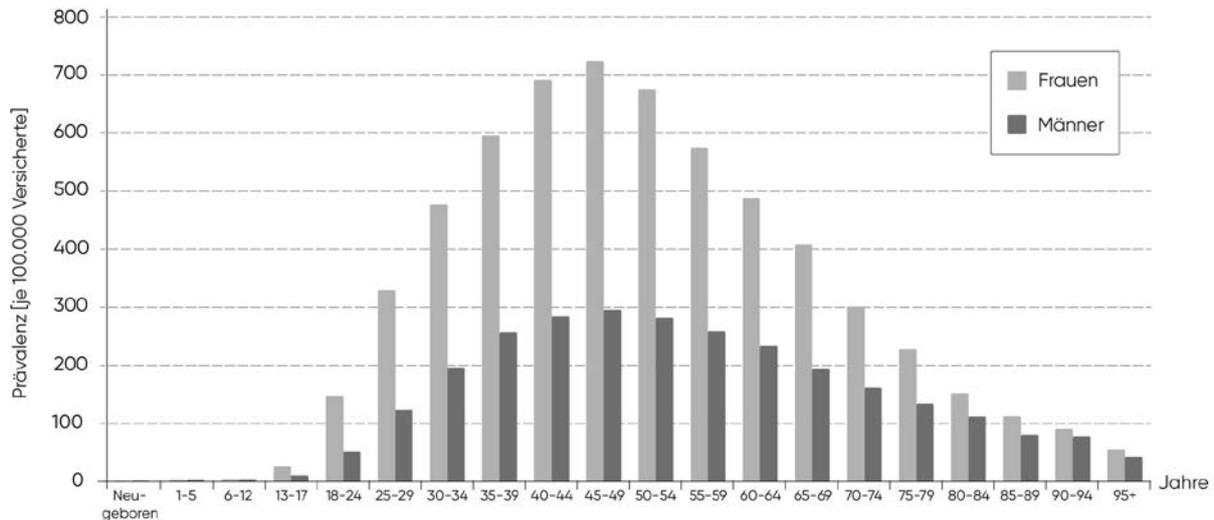


Abbildung 3-3: Prävalenz der Multiplen Sklerose in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht (Quelle modifiziert nach (16))

Neben altersspezifischen sind ebenfalls geschlechtsspezifische Unterschiede bei der Erkrankung zu beobachten. Frauen waren laut GKV-Datenanalyse doppelt so häufig von einer Multiplen Sklerose betroffen wie Männer (16). Die Auswertung des deutschen MS-Registers ergab, dass der Anteil erkrankter Frauen in Deutschland im März 2017 bei 70,8 % lag. Aktuell weisen 60,1% der Patienten mit einer gesicherten Diagnose der Multiplen Sklerose einen schubförmig remittierenden Verlauf auf (RRMS) (13). Bei 73,6 % der Patienten mit schubförmig-remittierend verlaufenden Multiplen Sklerose handelte es sich um Frauen (13).

Um die Anzahl der erwachsenen Patienten mit hochaktiver schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose abzuschätzen, werden die Daten des Bundesversicherungsamtes, die im Rahmen des morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleichs (M-RSA) für das Ausgleichsjahr 2017 erhoben wurden, herangezogen. Diese basieren auf Abrechnungsdaten aus dem Jahr 2014. Der Datensatz enthält ausschließlich die Versichertenstammdaten der gesetzlichen Krankenversicherungen, so dass sich die nachfolgenden Angaben auf die Anzahl der Patienten mit Multiple Sklerose in der GKV beziehen. Die Zahl der GKV-Patienten mit SPMS mit aufgesetzten Schüben wird, wie in Abbildung 3-4 dargestellt, in mehreren Schritten ermittelt.

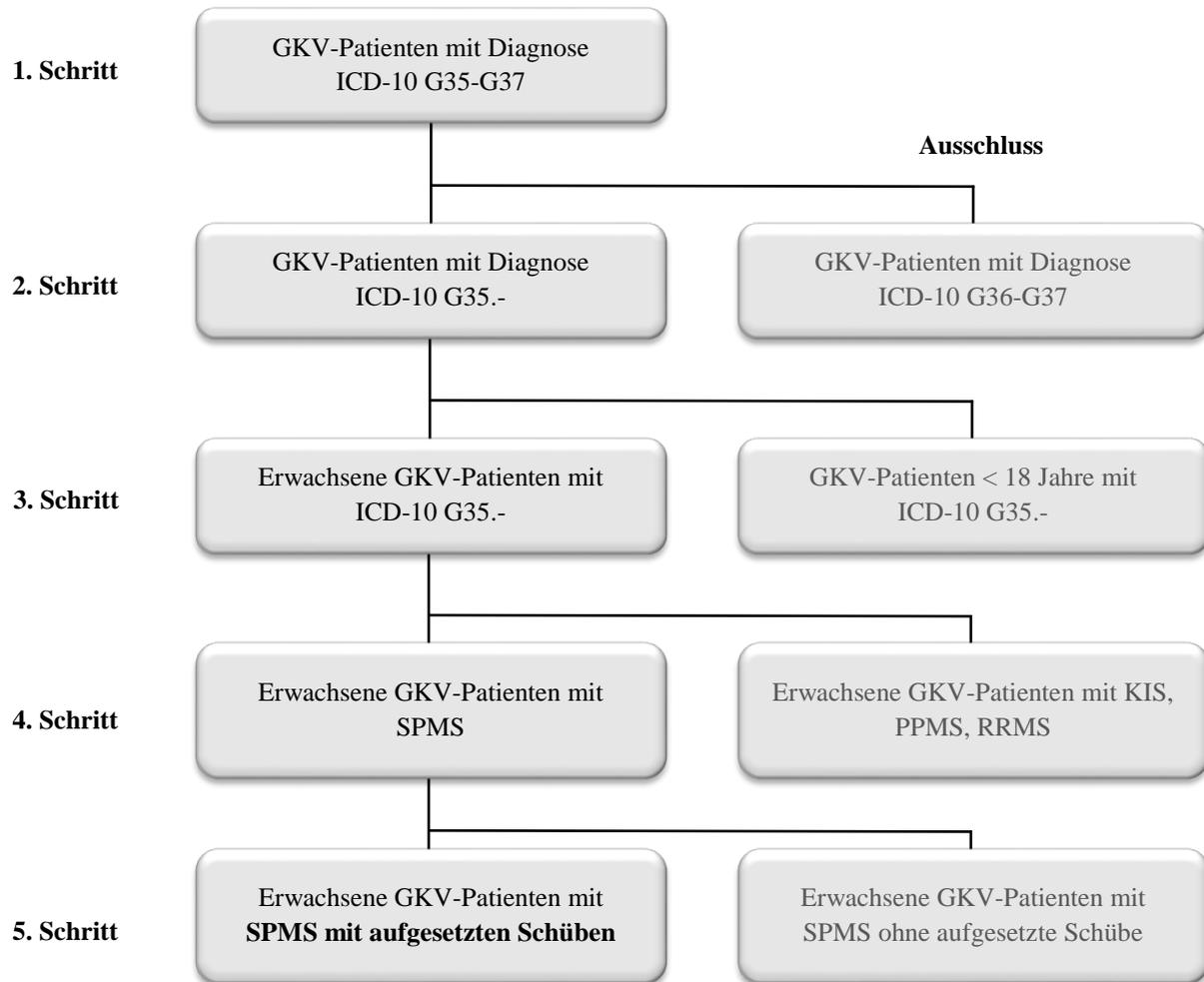


Abbildung 3-4: Schritte zur Berechnung der Prävalenz der SPMS mit aufgesetzten Schüben

Bei den in Abschnitt 3.1 und Abschnitt 3.1 dargestellten Werten handelt es sich um gerundete Zahlen. Als Grundlage aller Berechnung wurden allerdings nicht gerundete Zahlen herangezogen.

1. Schritt

Die Diagnose Multiple Sklerose fällt in die Krankheitsgruppe „Multiple Sklerose und andere demyelinisierende Erkrankungen des zentralen Nervensystems“, die im zugrunde liegenden Klassifikationssystem ICD-10-GM (International Classification of Diseases, ICD) die ICD-10-GM-Codes G35-G37 umfasst:

- G35.-: Multiple Sklerose [Enzephalomyelitis disseminata]
- G36.-: Sonstige akute disseminierte Demyelinisation
- G37.-: Sonstige demyelinisierende Krankheiten des zentralen Nervensystems

Tabelle 3-6: Internationale statistische Klassifikation nach ICD-10-GM

ICD-10-GM	Titel
G35.-	Multiple Sklerose [Enzephalomyelitis disseminata]
	Inkl. Multiple Sklerose <ul style="list-style-type: none"> • disseminiert • generalisiert • Hirnstamm • Rückenmark • ohne nähere Angabe Die folgenden fünften Stellen sind bei den Subkategorien G35.1-G35.3 zu benutzen: 0: Ohne Angabe einer akuten Exazerbation oder Progression 1: Mit Angabe einer akuten Exazerbation oder Progression
G35.0	Erstmanifestation einer multiplen Sklerose
G35.1-	Multiple Sklerose mit vorherrschend schubförmigem Verlauf
G35.10	Multiple Sklerose mit vorherrschend schubförmigem Verlauf: Ohne Angabe einer akuten Exazerbation oder Progression
G35.11	Multiple Sklerose mit vorherrschend schubförmigem Verlauf: Mit Angabe einer akuten Exazerbation oder Progression
G35.2-	Multiple Sklerose mit primär-chronischem Verlauf
G35.3-	Multiple Sklerose mit sekundär-chronischem Verlauf
G35.9	Multiple Sklerose, nicht näher bezeichnet
G36.-	Sonstige akute disseminierte Demyelinisation
	Exkl.: Postinfektiöse Enzephalitis und Enzephalomyelitis o. n. A.
G36.0	Neuromyelitis optica [Devic-Krankheit] Demyelinisation bei Neuritis nervi optici Exkl.: Neuritis nervi optici o. n. A.
G36.1	Akute und subakute hämorrhagische Leukoenzephalitis [Hurst]
G36.8	Sonstige näher bezeichnete akute disseminierte Demyelinisation
G36.9	Akute disseminierte Demyelinisation, nicht näher bezeichnet
G37.-	Sonstige demyelinisierende Krankheiten des Zentralnervensystems
G37.0	Diffuse Hirnsklerose Encephalitis periaxialis Schilder-Krankheit Exkl.: Adrenoleukodystrophie [Addison-Schilder-Syndrom]
G37.1	Zentrale Demyelinisation des Corpus Callosum
G37.2	Zentrale pontine Myelinolyse
G37.3	Myelitis transversa acuta bei demyelinisierender Krankheit des Zentralnervensystems Myelitis transversa acuta o. n. A Exkl.: Multiple Sklerose [Enzephalomyelitis disseminata], Neuromyelitis optica [Devic-Krankheit]
G37.4	Subakute nekrotisierende Myelitis [Foix-Alajouanine-Syndrome]
G37.5	Konzentrische Sklerose [Baló-Krankheit]

ICD-10-GM	Titel
G37.8	Sonstige näher bezeichnete demyelinisierende Krankheiten des Zentralnervensystems Akute demyelinisierende Enzephalomyelitis [ADEM]
G37.9	Demyelinisierende Krankheit des Zentralnervensystems, nicht näher bezeichnet
ADEM: Akute demyelinisierende Enzephalomyelitis; Exkl.: Exclusive; ICD: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems; o. n. A.: Ohne nähere Angabe Quelle: (129)	

Aus den Festlegungen zum Morbi-RSA des Bundesversicherungsamtes für das Ausgleichsjahr 2017 geht hervor, dass im Jahr 2014 etwa 221.549 GKV-Patienten eine gesicherte Diagnose aus mindestens zwei Quartalen in der entsprechenden Krankheitsgruppe „Multiple Sklerose und andere demyelinisierende Erkrankungen des zentralen Nervensystems“ (ICD-10 G35-37) hatten (130).

2. Schritt

Der veröffentlichte Datensatz des Bundesversicherungsamtes liefert keine Angaben zur Anzahl Patienten mit den einzelnen ICD-Kodierungen. Somit sind in der angegebenen Grundgesamtheit ebenfalls Patienten mit einer Diagnose enthalten, die unter die Kodierung ICD-10 G36-G37 und damit nicht unter Multiple Sklerose fallen. Um den Anteil dieser Patienten (ICD-10 G36-G37) näherungsweise zu bestimmen, werden die „Tiefgegliederten Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten“ vom Statistischen Bundesamt herangezogen (131). In dieser Statistik werden alle im Laufe des Berichtsjahres entlassenen vollstationären, sowie die im Krankenhaus verstorbenen Patienten gemäß aller vierstelligen Positionen der ICD-10 berücksichtigt. Da die Berechnungen zum Morbi-RSA für 2017 auf Abrechnungsdaten des Jahres 2014 basieren, werden aus Gründen der konsistenteren Vergleichbarkeit für die „Tiefgegliederten Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten“ ebenfalls die Daten aus dem Jahr 2014 (132) und nicht die aktuellsten veröffentlichten Daten aus dem Jahr 2015 (131) herangezogen.

Aus den tiefgegliederten Diagnosedaten des Jahres 2014 wird ein Anteil Patienten mit Multipler Sklerose (ICD-10 G35) von 94,06 % an der Gesamtzahl der aus dem Krankenhaus entlassenen vollstationär behandelten Patienten mit ICD-10 G35-G37 ersichtlich:

- Hauptdiagnose ICD-10 G35-G37: 56.699 Patienten (100 %)
- Hauptdiagnose ICD-10 G35.0-35.9: 53.332 Patienten (94,06 %)
- Hauptdiagnose ICD-10 G36-G37: 3.367 Patienten (5,94 %)

Dieser Anteil Patienten mit Multipler Sklerose wird auf den Datensatz des Bundesversicherungsamtes des Jahres 2014 übertragen.

- Diagnose ICD-10 G35-G37: 221.549 Patienten (100 %)
- Diagnose ICD-10 G35.0-35.9: 208.389 Patienten (94,06 %)

Im Jahr 2014 lag demzufolge bei 208.389 GKV-Patienten eine Diagnose der Multiplen Sklerose (ICD-10 G35) gesichert durch Dokumentation in mindestens zwei unterschiedlichen Quartalen vor.

3. Schritt

MAVENCLAD® ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten (≥ 18 Jahre) mit hochaktiver RMS zugelassen. Aus der Festlegung der Morbiditätsgruppen, des Zuordnungsalgorithmus, des Regressions- sowie des Berechnungsverfahrens nach § 31 Absatz 4 RSAV für das Ausgleichsjahr 2017 (30.09.2016) geht hervor, dass die berücksichtigten ICD-Kodes der Multiplen Sklerose an eine Altersgrenze (15 bis 124 Jahre) geknüpft sind (133). Demzufolge muss die Zahl der minderjährigen Patienten mit Multipler Sklerose aus der Patientenschätzung für das zu bewertende Anwendungsgebiet herausgerechnet werden. Um näherungsweise die Zahl der minderjährigen GKV-Patienten mit Multipler Sklerose bestimmen zu können, wird wiederum auf die tiefgegliederten Diagnosedaten des Statistischen Bundesamtes zurückgegriffen.

Dieser Datensatz des Jahres 2014 enthält neben den ICD-10 Hauptdiagnosen ebenfalls Angaben zu Geschlecht und Altersgruppen. Das Alter wird in 5er-Altersklassen angegeben, wobei eine gesonderte Ausweisung von Patienten unter einem Jahr und Patienten im Alter von 15 bis 19 Jahren sowie im Alter von 95 Jahren und älter vorliegt.

- Hauptdiagnose ICD-10 G35.0-35.9: 53.332 Patienten (100,0 %)
- Minderjährige (15 bis 19 Jahre): 1.046 Patienten (1,96 %)

Von den insgesamt 53.332 Patienten mit einer Hauptdiagnose ICD-10 G35.0-35.9 waren 1.046 Patienten der Altersgruppe 15 bis 19 Jahre zuzuordnen. Aus den im Jahr 2014 erhobenen Daten errechnet sich für die Altersgruppe 15 bis 19 Jahre somit ein Anteil von 1,96 %. Dieser Anteil wird als Näherungswert herangezogen, um die Zahl der erwachsenen GKV-Patienten mit MS zu ermitteln.

- ICD-10 G35.0-35.9 (15 bis 124 J.): 208.389 Patienten (100 %)
- Minderjährige (15 bis 19 Jahre): 4.084 Patienten (1,96 %)
- Erwachsene (≥ 20 Jahre) 204.305 Patienten (98,04 %)

Übertragen auf alle GKV-Patienten mit einer gesicherten Diagnose der Multiplen Sklerose (208.389 Patienten) bedeutet es, dass näherungsweise 4.084 Patienten zwischen 15 und 19 Jahre alt waren und damit aus der Gesamtheit der Multiple-Sklerose-Patienten in der GKV herausgerechnet werden müssen. Basierend darauf wird die Zahl der erwachsenen GKV-Patienten auf 204.305 Patienten geschätzt. Die tatsächliche Anzahl minderjähriger Patienten mit Multipler Sklerose wird aufgrund der Tatsache, dass die Altersgruppe 15- bis 19-jährige Patienten umfasst, überschätzt.

Der Datensatz aus dem Jahr 2014 weist nur Minderjährige (15 – 19 Jahre) aus, der aktuellste Datensatz aus dem Jahr 2015 hingegen auch Patienten im Alter von 15 bis 17 Jahren. Daher ist dieser besser zur Abschätzung der MS-Patienten ab 18 Jahre geeignet und wird herangezogen.

- Hauptdiagnose ICD-10 G35.0-35.9: 51.763 Patienten (100,0 %)
- Minderjährige (15 bis 17 Jahre): 638 Patienten (1,23 %)

Von den insgesamt 51.763 Patienten mit einer Hauptdiagnose ICD-10 G35.0-35.9 waren 638 Patienten der Altersgruppe 15 bis 17 Jahre zuzuordnen. Aus den im Jahr 2015 erhobenen Daten errechnet sich für die Altersgruppe 15 bis 17 Jahre somit ein Anteil von 1,23 %. Dieser Anteil wird als Näherungswert herangezogen, um die Zahl der erwachsenen GKV-Patienten mit MS zu ermitteln.

- ICD-10 G35.0-35.9: 208.389 Patienten (100 %)
- Minderjährige (15 bis 17 Jahre): 2.569 Patienten (1,23 %)
- Erwachsene (≥ 18 Jahre) 205.820 Patienten (98,77 %)

Durch die Angabe einer oberen und unteren Grenze soll die Unsicherheit, die mit dieser Herleitung verbunden ist, adressiert werden. Die untere Grenze bildet die im 3. Schritt näherungsweise berechnete Anzahl Erwachsener ≥ 18 Jahre, als obere Grenze wird die im 2. Schritt berechnete Anzahl von GKV-Patienten mit einer Diagnose der Multiplen Sklerose (ICD-10 G35) im Alter von 15 bis 124 Jahren weitergeführt:

Erwachsene mit ICD-10 G35.0-35.9

- untere Grenze 205.820 Patienten (98,77 %)
- obere Grenze 208.389 Patienten (100 %)

4. Schritt

Die in Schritt 3 ermittelte Zahl der erwachsenen GKV-Patienten bezieht sich auf die Gesamtpopulation der Patienten mit multipler Sklerose. Für das vorliegende Anwendungsgebiet C sind jedoch lediglich Patienten relevant, die an einer sekundär progredienten Form der multiplen Sklerose mit aufgesetzten Schüben leiden. Aufgrund der heterogenen Definition der SPMS (siehe Abschnitt 3.2.1) sind auch die in der Literatur

berichteten Patientenzahlen mit dieser Verlaufsform der MS äußerst variabel. Daher wird für die Berechnung der Patientenanteile mit SPMS von der Vorgehensweise in den Modulen 3A und 3B abgewichen und aus den in der Literatur verfügbaren Angaben der gewichtete Mittelwert mit 95%-Konfidenzintervallen berechnet. In Tabelle 3-7 sind die im Rahmen einer strukturierten Analyse identifizierten Publikationen aufgeführt, die Patientenanteile mit SPMS berichten.

Tabelle 3-7: Publikationen mit Angaben zu Patientenanteilen mit SPMS

Publikation	Studienpopulation mit MS	Teilpopulation mit SPMS			
	N	n	%	95 % KI	Gewicht ^a
DMSG-Register 2017 (13)	48.778	11.541	23,66 %	23,28 % bis 24,04 %	69,02 %
Lorscheider 2016 (66)	17.365	2.360	13,60 % ^b	13,08 % bis 14,11 %	24,57 %
Feys 2015 (134)	502	162	32,27 %	28,20 % bis 36,56 %	0,71 %
Ziemssen 2015 (135)	2.791	401	14,37 % ^c	13,09 % bis 15,72 %	3,95 %
	1.236	147	11,89 % ^d	10,14 % bis 13,83 %	1,75 %
Gesamt	70.672	18.534	20,45 %	20,15 % bis 20,75 %	100,00 %

a: Gewichtet mittels $n/\text{Summe der Studienpopulationen} = n/70.672$ (fixer Effekt)
b: Anteil gemäß Diagnose der behandelnden Ärzte
c: Anteil gemäß Krankenakten aus neurologischen Praxen
d: Anteil gemäß Patientenfragebögen
DMSG: Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft; KI: Konfidenzintervall; SPMS: sekundär progrediente Multiple Sklerose

DMSG-Register

Nach Stand vom März 2017 beteiligen sich insgesamt 173 Zentren in Deutschland an der Dokumentation klinischer Konsultationen von Patienten mit MS (13). Bei diesen Zentren handelt es sich um Universitätskliniken, Akutkliniken, Rehabilitationskliniken, MS-Ambulanzen und neurologische Praxen mit spezialisierten Neurologen und Fachkräften. Die Erhebung der Patientendaten erfolgt elektronisch und wird über Wertebereichs- und Plausibilitätskontrollen qualitätskontrolliert. Zu den dokumentierten Daten über die Erkrankung gehört unter anderem die Verlaufsform der MS. Dazu sind Daten für insgesamt 48.778 Patienten verfügbar. Aus diesen geht hervor, dass 11.541 Patienten bis zum Jahr 2017 an SPMS litten, welches einem Anteil von 23,66 % des Gesamtkollektivs an MS-Patienten entspricht. Angaben zu einer konkreten Definition, auf der die Klassifizierung als SPMS im DMSG-Register beruht, sind nicht veröffentlicht.

Lorscheider 2016

Ziel dieser Publikation war es, unter 576 datengestützten Definitionen der SPMS eine objektive Definition dieser Verlaufsform der MS zu finden (66). Die Diagnosestellung der SPMS sollte dabei gleichzeitig mit höchstmöglicher Genauigkeit erfolgen und die Erhebung der notwendigen Kriterien im Praxisalltag praktikabel sein. Zu diesem Zweck wurden longitudinale Daten von 17.365 Patienten aus 113 MS-Zentren aus dem MSBase-Register gemäß prädefinierter Einschlusskriterien selektiert. Das MSBase-Register enthält Daten von Patienten aus aller Welt mit dem Schwerpunkt auf europäischen Patienten. Unter den 17.356 eingeschlossenen Patienten wurden 2.360 (13,60 %) mit einer SPMS diagnostiziert.

Feys 2015

Ziel der Publikation von Feys war es, den Zusammenhang zwischen den Verlaufsformen der MS und den damit einhergehenden Einschränkungen auf die Gehfähigkeit der Patienten zu bestimmen. Die zugrunde liegenden Daten stammen aus zwei multizentrischen Studien des Netzwerks „European Rehabilitation in MS“ (134). Unter den insgesamt 402 Patienten befanden sich 162 mit SPMS (32,72 %). Die Publikation trifft keine Aussage zur Vorgehensweise bei der Diagnose der SPMS.

Ziemssen 2015

Bei dieser Publikation handelt es sich um einen Poster der 18. Tagung der „International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research“ (ISPOR) (135). Dieses Poster zeigt Daten zu Patienten mit MS aus dem „Adelphi MS Disease Specific Programme“ aus den Jahren 2012 und 2013. Dabei handelt es sich um eine Querschnittsstudie aus Europa (Deutschland, Frankreich, Großbritannien, Italien und Spanien). Den Ausführungen zufolge wurden zwei verschiedene Datenerhebungen vorgenommen: Zum einen wurden die Patientenakten aus 125 neurologischen Praxen untersucht. Von 2.791 dieser Patienten litten 401 Patienten an SPMS (14,37 %). Zum anderen wurden 1.236 Fragebogen an Patienten mit MS ausgeteilt und ausgewertet. Unter diesen befanden sich 147 Patienten mit SPMS (11,89 %). Auch in dieser Publikation finden sich keine Angaben über die zugrunde liegende Definition der SPMS. Unter der Annahme, dass es sich um repräsentative Patientenkollektive handelt, gehen die Patientenanteile aus beiden Auswertungen mit ihren jeweiligen Gewichten in die Berechnung der mittleren Patientenanteile mit SPMS ein.

Berechnung der mittleren Patientenanteile mit SPMS

Aufgrund der hohen Variabilität der in Tabelle 3-7 aufgeführten Patientenanteile mit SPMS wird der mittlere Anteil an SPMS-Patienten anhand des gewichteten Mittelwerts angegeben. Dieser berechnet sich aus den Gewichten der Einzelstudien, welche sich als fixer Effekt aus dem Anteil SPMS-Patienten der jeweiligen Studie dividiert durch die Gesamtzahl der Patienten aller Studien ergeben:

Beispiel DMSG-Register 2017: Im DMSG-Register wurden Daten zu 48.778 Patienten aufgeführt. Insgesamt wurden 70.672 Patienten aus allen Studien betrachtet (siehe Tabelle 3-7). Das zugehörige Gewicht beträgt $48.778 / 70.672 = 69,02 \%$.

Der gepoolte Schätzer für den Anteil an SPMS-Patienten wurde meta-analytisch berechnet und beläuft sich auf 20,447 %. Die mit dieser Schätzung einhergehende Unsicherheit wird mittels des 95 %-igen Konfidenzintervalls abgebildet. Dieses umspannt einen Patientenanteil von 20,150 % bis 20,747 %.

Im gewichteten Durchschnitt liegt bei 20,45 % der Patienten mit Multipler Sklerose die Verlaufsform SPMS vor, und die Spanne der Patientenanteile liegt zwischen 20,15 % und 20,75 %. Bezogen auf zwischen 205.820 und 208.389 erwachsene GKV-Patienten mit ICD-10 G35.0-35.9, ergibt sich aus der Multiplikation mit dem unteren bzw. dem oberen Wert des Konfidenzintervalls des Patientenanteils eine Zahl zwischen 41.473 und 43.241 (Mittelwert: 42.357) erwachsenen GKV-Patienten mit SPMS.

Erwachsene mit SPMS

- | | | |
|-----------------|------------------|-----------|
| • untere Grenze | 41.473 Patienten | (20,15 %) |
| • obere Grenze | 43.241 Patienten | (20,75 %) |

5. Schritt

Das zugelassene Anwendungsgebiet C von MAVENCLAD® beschränkt sich auf erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit SPMS mit aufgesetzten Schüben.

In der nachfolgenden Tabelle 3-8 sind Publikationen mit entsprechenden, relevanten Patientenanteilen aufgeführt.

Tabelle 3-8: Publikationen mit Angaben zu Patientenanteilen mit Schüben bei SPMS

Publikation	Studienpopulation mit SPMS	Teilpopulation mit Schüben			
	N	n	Anteil	95 % KI	Gewicht ^a
Bonenfant 2017 (136)	100	42	42,00 %	32,20 % bis 52,29 %	26,37 %
Brochet 2017 (137)	72	N/A	40,80 % ^b	28,88 % bis 52,50 %	19,06 %
	66	N/A	50,00 % ^c	37,43 % bis 62,57 %	17,49 %
Chataway 2014 (138)	70	12	17,14 % ^b	9,18 % bis 28,03 %	18,54 %
	70	7	10,00 % ^c	4,12 % bis 19,53 %	18,54 %
Gesamteffekt	378		31,55 %	26,92 % bis 36,46 %	100,00 %
a: Gewichtet mittels $n/\text{Summe der Studienpopulationen} = n/378$ (fixer Effekt)					
b: Baselinewert in Studienarm A					
c: Baselinewert in Studienarm B					
KI: Konfidenzintervall; SPMS: sekundär progrediente Multiple Sklerose					

Bonenfant 2017

In dieser retrospektiven Studie an Patienten mit SPMS sollten die Auswirkungen von Therapieabbrüchen nach immunmodulierenden Behandlungen auf den klinischen Verlauf der Erkrankung ermittelt werden (136). Es wurden 100 Patienten konsekutiv eingeschlossen, die seit mindestens zwei Jahren an SPMS litten, für mindestens sechs Monate mit immunmodulierenden Wirkstoffen behandelt worden waren und die Behandlung abbrachen, ohne diese oder eine andere weiterführen zu wollen. SPMS wurde definiert als eine graduelle Verschlechterung einer bisher schubförmig verlaufenden MS, mit oder ohne aufgesetzte Schübe.

Von den 100 eingeschlossenen Patienten wurden bei 42 Patienten (42,00 %) innerhalb der sekundär progredienten Krankheitsphase (also mindestens innerhalb von zwei Jahren) Schübe dokumentiert.

Brochet 2017

Ziel dieser Studie war die Bestimmung der Wirksamkeit monatlicher intravenöser Cyclophosphamid-Injektionen gegenüber Methylprednisolon bei Patienten mit SPMS (137). Es handelt sich dabei um eine randomisierte, doppelblinde Parallelgruppen-Studie an erwachsenen SPMS-Patienten mit einer EDSS-Punktzahl zwischen 4,0 und 6,5. SPMS wurde definiert als graduelle Behinderungsprogression innerhalb der letzten sechs Monate und weniger als vier Jahre. Des Weiteren musste eine Verschlechterung der EDSS-Punktzahl um mindestens 0,5 Punkte innerhalb der letzten 12 Monate vorliegen, die nicht auf einen Schub zurückging, zusammen mit einer Verkürzung der Laufstrecke im letzten Jahr. 148 Patienten wurden im Verhältnis von 1:1 auf die Studienarme verteilt.

Unter den 72 Patienten in der Cyclophosphamid-Gruppe wurde innerhalb der sekundäre progredienten Krankheitsphase vor Studienbeginn bei 40,8 % der Patienten ein Schub festgestellt, unter den 66 Patienten in der Methylprednisolon-Gruppe litten 50,0 % der Patienten an Schüben. Das Zeitintervall, in dem die Krankheit bestand, betrug für beide Studienarme durchschnittlich 1,9 Jahre. Der Publikation ist keine Definition des Begriffs „sekundär progrediente Krankheitsphase“ zu entnehmen.

Chataway 2014

In dieser Studie wurde die Wirksamkeit von Simvastatin auf das Ausmaß der Hirnatrophie bei Patienten mit SPMS untersucht (138). Insgesamt wurden 140 Patienten in die doppelblinde, placebokontrollierte Studie eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 auf die Studienarme verteilt. Die Patienten mussten über eine EDSS-Punktzahl zwischen 4,0 und 6,5 aufweisen, die McDonald-Kriterien für Multiple Sklerose erfüllen sowie den folgenden Kriterien für das Vorliegen einer SPMS genügen: Stetige Krankheitsprogression innerhalb der letzten zwei Jahre, die nicht auf Schüben beruhte. Die Krankheitsprogression musste auf Basis entweder einer Verschlechterung der EDSS-Punktzahl um einen Punkt oder einer klinisch dokumentierten Behinderungsprogression bestätigt sein.

In beiden Studienarmen befanden sich jeweils 70 Patienten, von denen innerhalb der letzten 12 Monate 17 % in der Placebogruppe und 10 % in der Simvastatingruppe unter einem Schub litten. Innerhalb der letzten 24 Monate wurde bei 26 % der Patienten in der Placebogruppe und bei 11 % der Patienten in der Simvastatingruppe ein Schub festgestellt. In der Studie von Brochet 2017 wurden die Schubraten innerhalb eines Zeitintervalls von knapp 2 Jahren angegeben. Um eine Vergleichbarkeit zwischen den Studien zu gewährleisten, gehen lediglich die Schubraten aus Chataway 2014 nach 24 Monaten in die weiterführenden Berechnungen ein.

Berechnung der mittleren Anteile an SPMS-Patienten mit Schüben

Aus den in Tabelle 3-8 aufgeführten Patientenanteilen mit SPMS und Schüben wird anhand der Patientenzahlen ein gewichtete Mittelwert berechnet, äquivalent zum Rechenweg in Schritt 4.

Der gewichtete mittlere Patientenanteil an SPMS-Patienten mit Schüben relativ zur Gesamtzahl an Patienten mit SPMS beläuft sich auf 31,55 %. Die damit einhergehende Unsicherheit wird mittels des 95 %-igen Konfidenzintervalls von 26,92 % bis 36,46 % abgebildet.

Bezogen auf zwischen 41.473 und 43.241 erwachsene GKV-Patienten mit SPMS, ergibt sich aus der Multiplikation mit dem unteren bzw. dem oberen Wertes des Konfidenzintervalls des Patientenanteils mit SPMS mit Schüben eine Zahl von zwischen 11.165 und 15.766 (Mittelwert: 13.465) erwachsenen GKV-Patienten mit SPMS mit aufgesetzten Schüben.

Erwachsene mit SPMS und aufgesetzten Schüben

- untere Grenze 11.165 Patienten (26,92 %)
- obere Grenze 15.766 Patienten (36,46 %)

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Eine valide Aussage über die Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz der Multiplen Sklerose bzw. SPMS ist mangels konkreter epidemiologischer Untersuchungen nicht möglich. Der Vergleich älterer Angaben mit neueren GKV-Datenbasierten Untersuchungen lässt einen Anstieg der Prävalenz in Deutschland vermuten (16, 124, 139). Allerdings unterscheiden sich die Studien in der Regel nicht nur in der Größe der untersuchten Populationen, sondern auch im Studiendesign, der Datenbasis und insbesondere in den Diagnosekriterien. Folglich ergeben sich für verschiedene Regionen stark variierende Prävalenzangaben, die wiederum bei einer Hochrechnung auf die Gesamtbevölkerung zu einer starken Streuung führen (124).

Gründe für den numerischen Anstieg der Prävalenz können eine längere Krankheitsdauer oder eine höhere Lebenserwartung sein. Eine besondere Rolle spielt die sensitivere Diagnostik bzw. vereinfachte Diagnosekriterien, die ermöglichen, dass ebenfalls leichte Krankheitsverläufe erfasst werden können. Aufgrund der unsicheren und variablen Angaben zur Epidemiologie der Multiplen Sklerose wird analog zu bereits abgeschlossenen Nutzenbewertungen im Indikationsgebiet der Multiplen Sklerose eine gleichbleibende Prävalenz und Inzidenz angenommen (140-142). Basierend auf den Daten des Bundesversicherungsamtes zum Ausgleichsjahr 2017, welche die Abrechnungsdaten aus dem Jahr 2014 heranziehen, betrug die Prävalenz rund 298 pro 100.000 GKV-Versicherte.

Tabelle 3-9: Geschätzte Entwicklung der Anzahl Patienten mit Multipler Sklerose in Deutschland in den nächsten fünf Jahren

Jahr	Prävalenz ^a	Inzidenz ^b
2018	298	3,5-5
2019	298	3,5-5
2020	298	3,5-5
2021	298	3,5-5
2022	298	3,5-5

a: Angaben pro 100.000 Versicherte in der GKV
b: Angaben pro 100.000 Einwohner (20). Es wird angenommen, dass sich die GKV-Population nicht relevant von der Gesamtbevölkerung unterscheidet.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – (http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

Tabelle 3-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation Patienten mit SPMS mit aufgesetzten Schüben

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Cladribin-Tabletten (MAVENCLAD®)	15.651 ^{a, b} [Min: 12.977; Max: 18.324]	13.465 ^b [Min: 11.165; Max: 15.766]
a: Anzahl der Patienten in der gesamten Zielpopulation hochgerechnet aus der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation unter Verwendung eines GKV-Anteils von 86,04 %. b: Mittelwert berechnet aus min. und max. Anzahl der Patienten in der Zielpopulation. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Die Herleitung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation für das zu bewertende Arzneimittel ist in Tabelle 3-11 zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 3-11: Herleitung der Anzahl erwachsener GKV-Patienten mit SPMS mit aufgesetzten Schüben

Schritt	Quelle	Anteil	Anzahl
1. Schritt			
GKV-Patienten mit Diagnose ICD-10 G35-G37	Festlegung der zu berücksichtigten Krankheiten nach § 31 Abs. 4 Satz 1 RSAV für das Ausgleichsjahr 2017	n. a.	221.549
2. Schritt			
MS-Diagnosen in der Krankheitsgruppe ICD-10 G35	Hergeleitet aus: Tiefgegliederte Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und –patienten 2014	94,06 %	208.389
3. Schritt			
Erwachsene MS-Patienten	Hergeleitet aus: Tiefgegliederte Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und –patienten 2015	98,77 - 100 %	205.820 - 208.389
4. Schritt			
Patienten mit SPMS	Hergeleitet aus Studien- und Registerdaten	20,15 % - 20,75 %	41.473 - 43.241
5. Schritt			
Patienten mit SPMS mit aufgesetzten Schüben	Hergeleitet aus Studiendaten	26,92 % - 36,46 %	11.165 - 15.766
Abs.: Absatz; ICD: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems; MS: Multiple Sklerose; RSAV: Risikostrukturausgleichs-Verordnung; SPMS: sekundär progrediente Multiple Sklerose			

Die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation wurde unter Verwendung der öffentlich zugänglichen Daten des Morbi-RSA ermittelt (Abschnitt 3.2.3). In dem genannten Datensatz sind ausschließlich GKV-Patienten erfasst, eine Annäherung mittels epidemiologischer Daten der deutschen Gesamtbevölkerung ist demzufolge nicht notwendig.

Es ist anzumerken, dass studienbasierte Daten zur Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels im Anwendungsgebiet starken Schwankungen unterliegen. Die Schätzung ist möglicherweise mit einer Unsicherheit verbunden. Durch die Angabe einer unteren und oberen Grenze wird die Unsicherheit der Schätzung quantifiziert.

Der Anteil Patienten mit einer SPMS mit aufgesetzten Schüben wurde auf Basis klinischer Studien mit Aussagen zur Häufigkeit von Schüben bei Patienten mit SPMS ermittelt.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Cladribin-Tabletten (MAVENCLAD®)	SPMS-Patienten mit aufgesetzten Schüben	nicht quantifizierbar	13.465 ^a
a: Angegeben als Mittelwert berechnet aus min. und max. Anzahl der Patienten in der Zielpopulation. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung;			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Herleitung der GKV-Patienten in der Zielpopulation, die bei einer Behandlung mit Cladribin-Tabletten (MAVENCLAD®) einen therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen aufweisen, basiert auf den in Abschnitt 3.2.4 ermittelten Patientenzahlen.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Zur Beschreibung und Charakterisierung der Multiplen Sklerose wurden relevante Publikationen durch eine orientierende Literaturrecherche am 22.08.2017 identifiziert. Die epidemiologische Herleitung der MS-Patienten erfolgte in Anlehnung an bereits veröffentlichte Nutzendossiers basierend auf Daten des Bundesversicherungsamtes und die vom Statistischen Bundesamt veröffentlichten „Tiefgegliederten Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten“ der Jahre 2014 und 2015. Hieraus wurde auch der Anteil Erwachsener MS-Patienten abgeleitet. Die Quantifizierung der Patienten mit SPMS wurde anhand den Ergebnissen einer strukturierten bibliografischen Recherche am 28.06.2017 in den Datenbanken Cochrane Library, EMBASE und Pubmed identifiziert. Die Suchstrategie ist exemplarisch für Pubmed in Tabelle 3-13 dargestellt. Die Selektion geeigneter Treffer erfolgte nach Publikationen mit Angaben zu Patientenzahlen mit SPMS, ausgedrückt als Anteil an der Gesamtpopulation von MS-Patienten in der jeweiligen Veröffentlichung.

Tabelle 3-13: Suchstrategie nach Publikationen zur Epidemiologie der SPMS

#	Suchbegriffe	Treffer
#1	"Multiple Sclerosis, Chronic Progressive"[Mesh]	1.599
#2	"Multiple Sclerosis"[Mesh]	50.192
#3	"multiple sclerosis"[tiab]	62.278
#4	#1 or #2 or #3	69.314
#5	"secondary progressive"[tiab]	2.100
#6	#4 and #5	2.048
#7	SPMS[tiab] NOT (Second* AND Permanent AND Molar AND Emergence) NOT spiroindi* NOT (second* AND primary malign*)	918
#8	#6 OR #7	2.427
#9	epidem*[tiab] OR prevalen*[tiab] OR inciden*[tiab]	1.556.637
#10	"Epidemiology"[Mesh] OR "epidemiology" [Subheading] OR "Prevalence"[Mesh] OR "Incidence"[Mesh]	1.898.620
#11	#9 OR #10	2.785.747
#12	#8 AND #11	353

Die Suche wurde an die Vorgaben der Suchmasken für die Cochrane Library und EMBASE (mittels der Suchmaschine Ovid®) angepasst.

Des Weiteren wurde eine händische Suche nach öffentlich zugänglichen Registerdaten anhand der Suchmaschine Google vorgenommen. Diese umfasste die Suchbegriffe „registry“ und „multiple sclerosis“. Die Recherchen wurden auf Ergebnisse aus den letzten fünf Jahren beschränkt, um eine hohe Aktualität der Daten zu gewährleisten. Selektiert wurden Studien mit Angaben zu Patientenanteilen mit SPMS anhand von Populationen, die deutsche Patienten

enthielten. Populationen, in denen keine deutschen Patienten vorkamen, wurden ausgeschlossen.

Zur Bestimmung des Anteils an SPMS-Patienten, die zusätzlich an Schüben litten, wurde eine strukturierte Suche in Pubmed nach RCT mit SPMS im Titel durchgeführt, um die resultierenden Publikationen auf Baseline-Daten mit Schubraten hin zu prüfen. Die Suche basierte auf dem Filter „Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version“ (143) und beinhaltete folgende Suchstrings:

Tabelle 3-14: Suchstrategie nach Publikationen zu RCT über SPMS

#	Suchbegriffe	Treffer
#1	"multiple sclerosis"[ti]	40.568
#2	"secondary progressive"[ti]	333
#3	SPMS[ti] NOT (Second* AND Permanent AND Molar AND Emergence) NOT spiroindi* NOT (second* AND primary malign*)	16
#4	(#1 and #2) or #3	298
#5	((randomized controlled trial[pt]) OR (controlled clinical trial[pt]) OR (randomized[tiab]) OR (placebo[tiab]) OR (drug therapy[sh]) OR (randomly[tiab]) OR (trial[tiab]) OR (groups[tiab])) NOT (animals[mh] NOT humans[mh])	3.513.402
#6	#4 and #5	141
#7	(#4 and #5) Filters: published in the last 5 years	35

Die Selektion geeigneter Treffer erfolgte nach Publikationen mit Angaben zu Patientenzahlen mit SPMS und Schüben innerhalb von einem Jahr, ausgedrückt als Anteil an der Gesamtpopulation von SPMS-Patienten in der jeweiligen Veröffentlichung.

Die Recherchen wurden auf Ergebnisse aus den letzten fünf Jahren beschränkt, um eine hohe Aktualität der Daten sicherzustellen.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Frischer JM, Bramow S, Dal-Bianco A, Lucchinetti CF, Rauschka H, Schmidbauer M, et al. The relation between inflammation and neurodegeneration in multiple sclerosis brains. *Brain*. 2009;132(Pt 5):1175-89.
2. Ascherio A, Munger KL. Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part I: the role of infection. *Ann Neurol*. 2007;61(4):288-99.
3. Ascherio A, Munger KL. Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part II: Noninfectious factors. *Ann Neurol*. 2007;61(6):504-13.

4. Dendrou CA, Fugger L, Friese MA. Immunopathology of multiple sclerosis. *Nat Rev Immunol.* 2015;15(9):545-58.
5. Garg N, Smith TW. An update on immunopathogenesis, diagnosis, and treatment of multiple sclerosis. *Brain Behav.* 2015;5(9):e00362.
6. Barcellos LF, Oksenberg JR, Begovich AB, Martin ER, Schmidt S, Vittinghoff E, et al. HLA-DR2 dose effect on susceptibility to multiple sclerosis and influence on disease course. *American journal of human genetics.* 2003;72(3):710-6.
7. Sawcer S, Hellenthal G, Pirinen M, Spencer CC, Patsopoulos NA, Moutsianas L, et al. Genetic risk and a primary role for cell-mediated immune mechanisms in multiple sclerosis. *Nature.* 2011;476(7359):214-9.
8. Hafler DA, Compston A, Sawcer S, Lander ES, Daly MJ, De Jager PL, et al. Risk alleles for multiple sclerosis identified by a genomewide study. *The New England journal of medicine.* 2007;357(9):851-62.
9. Simpson S, Jr., Blizzard L, Otahal P, Van der Mei I, Taylor B. Latitude is significantly associated with the prevalence of multiple sclerosis: a meta-analysis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry.* 2011;82(10):1132-41.
10. Kingwell E, Marriott JJ, Jette N, Pringsheim T, Makhani N, Morrow SA, et al. Incidence and prevalence of multiple sclerosis in Europe: a systematic review. *BMC neurology.* 2013;13:128.
11. Ascherio A, Munger KL, Simon KC. Vitamin D and multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2010;9(6):599-612.
12. Correale J, Ysraelit MC, Gaitan MI. Immunomodulatory effects of Vitamin D in multiple sclerosis. *Brain.* 2009;132(Pt 5):1146-60.
13. Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft (DMSG). Aktuelles aus dem MS-Register der DMSG, Bundesverband e.V. Stand: März 2017. 2017.
14. Koch-Henriksen N, Sorensen PS. The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. *Lancet Neurol.* 2010;9(5):520-32.
15. Westerlind H, Bostrom I, Stawiarz L, Landtblom AM, Almqvist C, Hillert J. New data identify an increasing sex ratio of multiple sclerosis in Sweden. *Mult Scler.* 2014;20(12):1578-83.
16. Petersen G, Wittmann R, Arndt V, Gopffarth D. [Epidemiology of multiple sclerosis in Germany: regional differences and drug prescription in the claims data of the statutory health insurance]. *Der Nervenarzt.* 2014;85(8):990-8.
17. Kip M, Schönfelder T, Bleß H-H, Behrendt S, Krupka S, Penner I-K, et al. Weißbuch Multiple Sklerose - Versorgungssituation in Deutschland. Kip M, Schönfelder T, Bleß H-H, editors: Springer-Verlag GmbH; 2016.
18. Gadea M, Martinez-Bisbal MC, Marti-Bonmati L, Espert R, Casanova B, Coret F, et al. Spectroscopic axonal damage of the right locus coeruleus relates to selective attention impairment in early stage relapsing-remitting multiple sclerosis. *Brain.* 2004;127(Pt 1):89-98.
19. Tiemann L, Penner IK, Haupts M, Schlegel U, Calabrese P. Cognitive decline in multiple sclerosis: impact of topographic lesion distribution on differential cognitive deficit patterns. *Mult Scler.* 2009;15(10):1164-74.
20. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN). Leitlinien für Diagnostik und Therapien in der Neurologie: Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Entwicklungsstufe S2e. Stand: 21.08.2015. 2015.
21. Gilchrist AC, Creed FH. Depression, cognitive impairment and social stress in multiple sclerosis. *Journal of psychosomatic research.* 1994;38(3):193-201.

22. Maor Y, Olmer L, Mozes B. The relation between objective and subjective impairment in cognitive function among multiple sclerosis patients--the role of depression. *Mult Scler.* 2001;7(2):131-5.
23. Kobelt G, Berg J, Lindgren P, Fredrikson S, Jonsson B. Costs and quality of life of patients with multiple sclerosis in Europe. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry.* 2006;77(8):918-26.
24. Rao SM, Leo GJ, Ellington L, Nauertz T, Bernardin L, Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. II. Impact on employment and social functioning. *Neurology.* 1991;41(5):692-6.
25. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology.* 1983;33(11):1444-52.
26. Flachenecker P, Stuke K, Elias W, Freidel M, Haas J, Pitschnau-Michel D, et al. Multiple sclerosis registry in Germany: results of the extension phase 2005/2006. *Deutsches Arzteblatt international.* 2008;105(7):113-9.
27. Krause I, Kern S, Horntrich A, Ziemssen T. Employment status in multiple sclerosis: impact of disease-specific and non-disease-specific factors. *Mult Scler.* 2013;19(13):1792-9.
28. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sorensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology.* 2014;83(3):278-86.
29. Miller D, Barkhof F, Montalban X, Thompson A, Filippi M. Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part I: natural history, pathogenesis, diagnosis, and prognosis. *Lancet Neurol.* 2005;4(5):281-8.
30. Beck RW, Trobe JD, Moke PS, Gal RL, Xing D, Bhatti MT, et al. High- and low-risk profiles for the development of multiple sclerosis within 10 years after optic neuritis: experience of the optic neuritis treatment trial. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill : 1960).* 2003;121(7):944-9.
31. Minneboo A, Barkhof F, Polman CH, Uitdehaag BM, Knol DL, Castelijns JA. Infratentorial lesions predict long-term disability in patients with initial findings suggestive of multiple sclerosis. *Archives of neurology.* 2004;61(2):217-21.
32. Scott TF, Kassab SL, Singh S. Acute partial transverse myelitis with normal cerebral magnetic resonance imaging: transition rate to clinically definite multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2005;11(4):373-7.
33. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol.* 2011;69(2):292-302.
34. Confavreux C, Vukusic S, Moreau T, Adeleine P. Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. *The New England journal of medicine.* 2000;343(20):1430-8.
35. Hurwitz BJ. Analysis of current multiple sclerosis registries. *Neurology.* 2011;76(1 Suppl 1):S7-13.
36. Weinshenker BG. The natural history of multiple sclerosis: update 1998. *Seminars in neurology.* 1998;18(3):301-7.
37. Bjartmar C, Wujek JR, Trapp BD. Axonal loss in the pathology of MS: consequences for understanding the progressive phase of the disease. *Journal of the neurological sciences.* 2003;206(2):165-71.
38. Tremlett H, Zhao Y, Joseph J, Devonshire V, Neurologists UC. Relapses in multiple sclerosis are age- and time-dependent. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry.* 2008;79(12):1368-74.

39. Giorgio A, Stromillo ML, Bartolozzi ML, Rossi F, Battaglini M, De Leucio A, et al. Relevance of hypointense brain MRI lesions for long-term worsening of clinical disability in relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2014;20(2):214-9.
40. Gold R, Hartung HP, Stangel M, Wiendl H, Zipp F. Therapieziele von Basis- und Eskalationstherapien zur Behandlung der schubförmigen-remittierenden Multiplen Sklerose. *Aktuelle Neurologie.* 2012(39):342-50.
41. Leray E, Yaouanq J, Le Page E, Coustans M, Laplaud D, Oger J, et al. Evidence for a two-stage disability progression in multiple sclerosis. *Brain.* 2010;133(Pt 7):1900-13.
42. Scalfari A, Neuhaus A, Degenhardt A, Rice GP, Muraro PA, Daumer M, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 10: relapses and long-term disability. *Brain.* 2010;133(Pt 7):1914-29.
43. Sormani MP, Rio J, Tintore M, Signori A, Li D, Cornelisse P, et al. Scoring treatment response in patients with relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2013;19(5):605-12.
44. Comi G, De Stefano N, Freedman MS, Barkhof F, Polman CH, Uitdehaag BM, et al. Comparison of two dosing frequencies of subcutaneous interferon beta-1a in patients with a first clinical demyelinating event suggestive of multiple sclerosis (REFLEX): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2012;11(1):33-41.
45. Comi G, Martinelli V, Rodegher M, Moiola L, Bajenaru O, Carra A, et al. Effect of glatiramer acetate on conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome (PreCISe study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet (London, England).* 2009;374(9700):1503-11.
46. Jacobs LD, Beck RW, Simon JH, Kinkel RP, Brownschidle CM, Murray TJ, et al. Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. CHAMPS Study Group. *The New England journal of medicine.* 2000;343(13):898-904.
47. Kappos L, Freedman MS, Polman CH, Edan G, Hartung HP, Miller DH, et al. Long-term effect of early treatment with interferon beta-1b after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: 5-year active treatment extension of the phase 3 BENEFIT trial. *Lancet Neurol.* 2009;8(11):987-97.
48. Harkiolaki M, Holmes SL, Svendsen P, Gregersen JW, Jensen LT, McMahon R, et al. T cell-mediated autoimmune disease due to low-affinity crossreactivity to common microbial peptides. *Immunity.* 2009;30(3):348-57.
49. Ji Q, Perchellet A, Goverman JM. Viral infection triggers central nervous system autoimmunity via activation of CD8+ T cells expressing dual TCRs. *Nature immunology.* 2010;11(7):628-34.
50. Munz C, Lunemann JD, Getts MT, Miller SD. Antiviral immune responses: triggers of or triggered by autoimmunity? *Nat Rev Immunol.* 2009;9(4):246-58.
51. Olson JK, Croxford JL, Calenoff MA, Dal Canto MC, Miller SD. A virus-induced molecular mimicry model of multiple sclerosis. *The Journal of clinical investigation.* 2001;108(2):311-8.
52. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet (London, England).* 2008;372(9648):1502-17.
53. Steinman L. A brief history of T(H)17, the first major revision in the T(H)1/T(H)2 hypothesis of T cell-mediated tissue damage. *Nature medicine.* 2007;13(2):139-45.
54. Kebir H, Kreymborg K, Ifergan I, Dodelet-Devillers A, Cayrol R, Bernard M, et al. Human TH17 lymphocytes promote blood-brain barrier disruption and central nervous system inflammation. *Nature medicine.* 2007;13(10):1173-5.

55. Popescu BF, Lucchinetti CF. Pathology of demyelinating diseases. *Annu Rev Pathol.* 2012;7:185-217.
56. Miller DH, Weinshenker BG, Filippi M, Banwell BL, Cohen JA, Freedman MS, et al. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach. *Mult Scler.* 2008;14(9):1157-74.
57. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2001;50(1):121-7.
58. Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft (DMSG). Erläuterung der McDonald Kriterien 2010. 2015. Available from: https://www.dmsg.de/msregister/download/Erlaeuterung_der_McDonald-Kriterien_2010.pdf.
59. Bergamaschi R. Prognostic factors in multiple sclerosis. *Int Rev Neurobiol.* 2007;79:423-47.
60. Bermel RA, Weinstock-Guttman B, Bourdette D, Foulds P, You X, Rudick RA. Intramuscular interferon beta-1a therapy in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a 15-year follow-up study. *Mult Scler.* 2010;16(5):588-96.
61. Dobson R, Rudick RA, Turner B, Schmierer K, Giovannoni G. Assessing treatment response to interferon-beta: is there a role for MRI? *Neurology.* 2014;82(3):248-54.
62. Merck Serono Europe Limited. Fachinformation MAVENCLAD 10 mg Tabletten. Stand der Information: August 2017. 2017.
63. Committee for Medicinal Products for Humans Use (CHMP). European Public Assessment Report (EPAR): MAVENCLAD. 2017.
64. Plantone D, De Angelis F, Doshi A, Chataway J. Secondary Progressive Multiple Sclerosis: Definition and Measurement. *CNS drugs.* 2016;30(6):517-26.
65. National Multiple Sclerosis Society. Secondary progressive MS (SPMS) 2017. Available from: <https://www.nationalmssociety.org/What-is-MS/Types-of-MS/Secondary-progressive-MS>.
66. Lorscheider J, Buzzard K, Jokubaitis V, Spelman T, Havrdova E, Horakova D, et al. Defining secondary progressive multiple sclerosis. *Brain.* 2016;139(Pt 9):2395-405.
67. Koch M, Kingwell E, Rieckmann P, Tremlett H. The natural history of secondary progressive multiple sclerosis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry.* 2010;81(9):1039-43.
68. Kremenchutzky M, Rice GP, Baskerville J, Wingerchuk DM, Ebers GC. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 9: observations on the progressive phase of the disease. *Brain.* 2006;129(Pt 3):584-94.
69. Gross HJ, Watson C. Characteristics, burden of illness, and physical functioning of patients with relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis: a cross-sectional US survey. *Neuropsychiatric Disease and Treatment.* 2017;13:1349-57.
70. Lovato L, Willis SN, Rodig SJ, Caron T, Almendinger SE, Howell OW, et al. Related B cell clones populate the meninges and parenchyma of patients with multiple sclerosis. *Brain.* 2011;134(2):534-41.
71. Magliozzi R, Howell O, Vora A, Serafini B, Nicholas R, Puopolo M, et al. Meningeal B-cell follicles in secondary progressive multiple sclerosis associate with early onset of disease and severe cortical pathology. *Brain.* 2007;130(Pt 4):1089-104.
72. D'Haeseleer M, Cambron M, Vanopdenbosch L, De Keyser J. Vascular aspects of multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2011;10(7):657-66.

73. Lassmann H, van Horssen J, Mahad D. Progressive multiple sclerosis: pathology and pathogenesis. *Nat Rev Neurol*. 2012;8(11):647-56.
74. Su KG, Banker G, Bourdette D, Forte M. Axonal degeneration in multiple sclerosis: The mitochondrial hypothesis. *Current neurology and neuroscience reports*. 2009;9(5):411-7.
75. Doshi A, Chataway J. Multiple sclerosis, a treatable disease. *Clinical medicine (London, England)*. 2016;16(Suppl 6):s53-s9.
76. Lew-Starowicz M, Rola R. Sexual dysfunctions and sexual quality of life in men with multiple sclerosis. *The journal of sexual medicine*. 2014;11(5):1294-301.
77. Tullman MJ. A review of current and emerging therapeutic strategies in multiple sclerosis. *Am J Manag Care*. 2013;19(2 Suppl):S21-7.
78. Wallin MT, Wilken JA, Kane R. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: Assessment, imaging, and risk factors. *Journal of rehabilitation research and development*. 2006;43(1):63-72.
79. Ciccone A, Beretta S, Brusaferrri F, Galea I, Protti A, Spreafico C. Corticosteroids for the long-term treatment in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008(1):CD006264.
80. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of Multiple Sclerosis. 2015.
81. Bayer AG. Fachinformation Betaferon® 250 Mikrogramm/ml. Stand der Information: März 2017. 2017.
82. Merck Serono Europe Limited. Fachinformation Rebif® 44 Mikrogramm/0,5 ml Injektionslösung in einer Patrone. Stand der Information: Juli 2015. 2015.
83. MEDA Pharma GmbH & Co. KG. Fachinformation Ralenova® 2 mg/ml. Stand der Information: Januar 2008. 2008.
84. Baxter Oncology GmbH. Fachinformation Endoxan®. Stand der Information: Januar 2015 2015.
85. BIOGEN IDEC Limited. Fachinformation Zinbryta® 150 mg Injektionslösung. Stand der Information: Juli 2017. 2017.
86. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2017-B-053 Cladribin. 2017.
87. Flachenecker P, Kobelt G, Berg J, Capsa D, Gannedahl M, European Multiple Sclerosis P. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for Germany. *Mult Scler*. 2017;23(2_suppl):78-90.
88. Zwibel HL, Smrcka J. Improving quality of life in multiple sclerosis: an unmet need. *Am J Manag Care*. 2011;17 Suppl 5 Improving:S139-45.
89. Scalfari A, Knappertz V, Cutter G, Goodin DS, Ashton R, Ebers GC. Mortality in patients with multiple sclerosis. *Neurology*. 2013;81(2):184-92.
90. Brenner P, Burkill S, Jokinen J, Hillert J, Bahmanyar S, Montgomery S. Multiple sclerosis and risk of attempted and completed suicide - a cohort study. *European journal of neurology*. 2016;23(8):1329-36.
91. Goodin DS, Reder AT, Ebers GC, Cutter G, Kremenchutzky M, Oger J, et al. Survival in MS: a randomized cohort study 21 years after the start of the pivotal IFNbeta-1b trial. *Neurology*. 2012;78(17):1315-22.
92. Naci H, Fleurence R, Birt J, Duhig A. Economic burden of multiple sclerosis: a systematic review of the literature. *Pharmacoeconomics*. 2010;28(5):363-79.
93. Kratz AL, Braley TJ, Foxen-Craft E, Scott E, Murphy JF, 3rd, Murphy SL. How Do Pain, Fatigue, Depressive, and Cognitive Symptoms Relate to Well-Being and Social

- and Physical Functioning in the Daily Lives of Individuals With Multiple Sclerosis? Archives of physical medicine and rehabilitation. 2017.
94. Nortvedt MW, Riise T, Myhr KM, Nyland HI. Quality of life in multiple sclerosis: measuring the disease effects more broadly. *Neurology*. 1999;53(5):1098-103.
 95. Rudick RA, Miller D, Clough JD, Gragg LA, Farmer RG. Quality of life in multiple sclerosis. Comparison with inflammatory bowel disease and rheumatoid arthritis. *Archives of neurology*. 1992;49(12):1237-42.
 96. Marriott JJ, Miyasaki JM, Gronseth G, O'Connor PW. Evidence Report: The efficacy and safety of mitoxantrone (Novantrone) in the treatment of multiple sclerosis: Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2010;74(18):1463-70.
 97. Martinelli Boneschi F, Vacchi L, Rovaris M, Capra R, Comi G. Mitoxantrone for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013(5):Cd002127.
 98. Baker D, Herrod SS, Alvarez-Gonzalez C, Zalewski L, Albor C, Schmierer K. Both cladribine and alemtuzumab may effect MS via B-cell depletion. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2017;4(4):e360.
 99. Liliemark J. The clinical pharmacokinetics of cladribine. *Clinical pharmacokinetics*. 1997;32(2):120-31.
 100. Giovannoni G, Comi G, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Soelberg Sorensen P, et al. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis- Supplemental Material. *The New England journal of medicine*. 2010;362(5):416-26.
 101. BIOGEN IDEC LIMITED. Fachinformation Avonex® 30 Mikrogramm/0,5 ml Injektionslösung. Stand der Information: Oktober 2015. 2015.
 102. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Extavia®. Stand der Information: Dezember 2015. 2015.
 103. TEVA GmbH. Fachinformation Copaxone® 40 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze. Stand der Information: April 2017. 2017.
 104. Becus T, Popoviciu L. Epidemiologic survey of multiple sclerosis in Mures County, Romania. *Romanian journal of neurology and psychiatry = Revue roumaine de neurologie et psychiatrie*. 1994;32(2):115-22.
 105. Dean G, Elian M, de Bono AG, Asciak RP, Vella N, Mifsud V, et al. Multiple sclerosis in Malta in 1999: an update. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2002;73(3):256-60.
 106. Nicoletti A, Lo Fermo S, Reggio E, Tarantello R, Liberto A, Le Pira F, et al. A possible spatial and temporal cluster of multiple sclerosis in the town of Linguaglossa, Sicily. *J Neurol*. 2005;252(8):921-5.
 107. Rothwell PM, Charlton D. High incidence and prevalence of multiple sclerosis in south east Scotland: evidence of a genetic predisposition. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 1998;64(6):730-5.
 108. Confavreux C, Vukusic S. Age at disability milestones in multiple sclerosis. *Brain*. 2006;129(Pt 3):595-605.
 109. Skoog B., Tedeholm H., Runmarker B., Odén A., O. A. A method to identify periods with a high risk for secondary progression in multiple sclerosis. *European journal of neurology*. 2012;19(Suppl. 1):22-89.
 110. Chataway J, Todd S. Evolving trial design in secondary progressive multiple sclerosis. *Clin Invest*. 2012;2(5):451-3.
 111. Correia I, Marques I, Sousa L. Natural history of multiple sclerosis - Review2014. 38-46 p.

112. Koriem KMM. Multiple sclerosis: New insights and trends. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*. 2016;6(5):429-40.
113. Noga M, Bartosik-Psujek H. New outlook for the treatment of secondary progressive multiple sclerosis. *Aktualn Neurol*. 2015;15(3):130-4.
114. Browne P, Chandraratna D, Angood C, Tremlett H, Baker C, Taylor BV, et al. Atlas of Multiple Sclerosis 2013: A growing global problem with widespread inequity. *Neurology*. 2014;83(11):1022-4.
115. Ebers GC. Environmental factors and multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2008;7(3):268-77.
116. Bezzini D, Battaglia MA. Multiple Sclerosis Epidemiology in Europe. *Adv Exp Med Biol*. 2017;958:141-59.
117. Garcia JR, Rodriguez S, Sosa Henriquez M, Batista E, Corujo E, Font de Mora Turon A, et al. Prevalence of multiple sclerosis in Lanzarote (Canary Islands). *Neurology*. 1989;39(2 Pt 1):265-7.
118. Matias-Guiu J, Bolumar F, Martin R, Insa R, Casquero P, Molto JM, et al. Multiple sclerosis in Spain: an epidemiological study of the Alcoy health region, Valencia. *Acta neurologica Scandinavica*. 1990;81(6):479-83.
119. Milanov I, Topalov N, Kmetski T. Prevalence of multiple sclerosis in Gypsies and Bulgarians. *Neuroepidemiology*. 1999;18(4):218-22.
120. Binzer M, Forsgren L, Holmgren G, Drugge U, Fredrikson S. Familial clustering of multiple sclerosis in a northern Swedish rural district. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 1994;57(4):497-9.
121. Tienari PJ, Sumelahti ML, Rantamaki T, Wikstrom J. Multiple sclerosis in western Finland: evidence for a founder effect. *Clin Neurol Neurosurg*. 2004;106(3):175-9.
122. Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP). S1 Leitlinie - Pädiatrische Multiple Sklerose. Stand: 01.2016. 2016.
123. Reinhardt K, Weiss S, Rosenbauer J, Gartner J, von Kries R. Multiple sclerosis in children and adolescents: incidence and clinical picture - new insights from the nationwide German surveillance (2009-2011). *European journal of neurology*. 2014;21(4):654-9.
124. Hein T, Hopfenmuller W. [Projection of the number of multiple sclerosis patients in Germany]. *Der Nervenarzt*. 2000;71(4):288-94.
125. Fasbender P, Kolmel HW. Incidence of multiple sclerosis in the urban area of Erfurt, Thuringia, Germany. *Neuroepidemiology*. 2008;30(3):147-51.
126. Glaeske G, Schicktanz S. BARMER GEK Arzneimittel-Report 2010. BARMER GEK; 2010.
127. Glaeske G, Schicktanz S. BARMER GEK Arzneimittelreport 2014. BARMER GEK; 2014.
128. Hoer A, Schiffhorst G, Zimmermann A, Fischaleck J, Gehrman L, Ahrens H, et al. Multiple sclerosis in Germany: data analysis of administrative prevalence and healthcare delivery in the statutory health system. *BMC health services research*. 2014;14:381.
129. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). ICD-10-GM Version 2017 2017. Available from: <https://www.dimdi.de/static/de/klasi/icd-10-gm/kodesuche/onlinefassungen/htmlgm2017/block-g35-g37.htm>.
130. Bundesversicherungsamt. Anlage
3_Berechnungsergebnisse_Krankheitsauswahl_AJ2017 2016. Available from:

- <http://www.bundesversicherungsamt.de/risikostrukturausgleich/festlegungen.html#c141>.
131. Statistisches Bundesamt Deutschland. Tiefgegliederte Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten 2015. Erschienen am: 24.11.2016. Artikelnummer: 5231301157015 2015. Available from: <https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Krankenhaeuser/TiefgegliederteDiagnosedaten.html>.
 132. Statistisches Bundesamt Deutschland. Tiefgegliederte Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten 2014. Erschienen am: 12.11.2015. Artikelnummer: 5231301147015 2014. Available from: <https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Krankenhaeuser/TiefgegliederteDiagnosedaten.html>.
 133. Bundesversicherungsamt. Anlage 1a zu den Festlegungen nach §31 Abs. 4 RSAV vom 30.09.2016 2016. Available from: <http://www.bundesversicherungsamt.de/risikostrukturausgleich/festlegungen.html#c141>.
 134. Feys P, Bibby BM, Baert I, Dalgas U. Walking capacity and ability are more impaired in progressive compared to relapsing type of multiple sclerosis. *European journal of physical and rehabilitation medicine*. 2015;51(2):207-10.
 135. Ziemssen T, Simsek D, Lahoz R, Verdun di Cantogno E. Development of A Screening Tool to Support Identification of Patients With Secondary Progressive Multiple Sclerosis (Spms)2015. A763 p.
 136. Bonenfant J, Bajoux E, Deburghraeve V, Le Page E, Edan G, Kerbrat A. Can we stop immunomodulatory treatments in secondary progressive multiple sclerosis? *European journal of neurology*. 2017;24(2):237-44.
 137. Brochet B, Deloire MS, Perez P, Looock T, Baschet L, Debouverie M, et al. Double-Blind Controlled Randomized Trial of Cyclophosphamide versus Methylprednisolone in Secondary Progressive Multiple Sclerosis. *PloS one*. 2017;12(1):e0168834.
 138. Chataway J, Schuerer N, Alsanousi A, Chan D, MacManus D, Hunter K, et al. Effect of high-dose simvastatin on brain atrophy and disability in secondary progressive multiple sclerosis (MS-STAT): a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet (London, England)*. 2014;383(9936):2213-21.
 139. Poser S, Stickel B, Krtsch U, Burckhardt D, Nordman B. Increasing incidence of multiple sclerosis in South Lower Saxony, Germany. *Neuroepidemiology*. 1989;8(4):207-13.
 140. Biogen Idec GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Dimethylfumarat (Tecfidera®) Modul 3A 2014.
 141. Novartis Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Fingolimod (Gilenya®) Modul 3A 2015.
 142. sanofi-aventis groupe/Genzyme GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Teriflunomid (Aubagio®) Modul 3A 2013.
 143. The Cochrane Collaboration. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]* 2011. Available from: www.handbook.cochrane.org.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.1). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage pro Jahr an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-15: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<i>Zu bewertendes Arzneimittel</i>				
Cladribin-Tabletten (MAVENCLAD®)	Erwachsene Patienten mit SPMS mit aufgesetzten Schüben	Zwei einjährige Behandlungsphasen gefolgt von einer zweijährigen Beobachtungsphase Behandlungsphase: 2 Behandlungswochen pro Jahr Behandlungswoche: 4-5 Behandlungstage mit insgesamt 4 bis 10 Tabletten zu 10 mg, abhängig vom Körpergewicht Beobachtungsphase: keine Behandlung mit Cladribin-Tabletten	Gesamttherapiedauer: 4 Jahre 1. und 2. Jahr: Je 2 Behandlungswochen (8-10 Tage pro Jahr) 3. und 4. Jahr: Keine Behandlung	1. und 2. Jahr: 4-5 Tage je Behandlungswoche 3. und 4. Jahr: 0 Tage
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i>				
Interferon beta-1a s. c. (Rebif® 44 µg)	Erwachsene Patienten mit SPMS mit aufgesetzten Schüben	Kontinuierlich, 3 x wöchentlich	Kontinuierlich Anzahl Behandlungen pro Jahr: 156 Therapiedauer 4 Jahre: 624	156 Tage bei dreimal wöchentlicher Behandlung pro Jahr 624 Tage über Therapiedauer 4 Jahre
Interferon beta-1b s. c. (Betaferon®, Extavia®)	Erwachsene Patienten mit SPMS mit aufgesetzten Schüben	Kontinuierlich, alle 2 Tage	Kontinuierlich Anzahl Behandlungen pro Jahr: 182,5 Therapiedauer 4 Jahre: 730	182,5 Tage bei Behandlung alle zwei Tage 730 Tage über Therapiedauer 4 Jahre
<i>Vergleichbare Arzneimittel</i>				
Daclizumab (Zinbryta®)	Erwachsene Patienten mit SPMS mit aufgesetzten Schüben	Kontinuierlich, 1 x monatlich	Kontinuierlich Anzahl Behandlungen pro Jahr: 12 Therapiedauer 4 Jahre: 48	12 Tage bei einmal monatlicher Behandlung pro Jahr 48 Tage über Therapiedauer 4 Jahre

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>Bzw.: Beziehungsweise; Ggf.: Gegebenenfalls; i. m.: Intramuskulär; µg: Mikrogramm; mg: Milligramm; s. c.: Subkutan; SPMS: Sekundär progrediente Multiple Sklerose</p> <p>Quellen: (1-5)</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie besteht eine Zulassung für die Behandlung der SPMS mit aufgesetzten Schüben für Interferon beta-1a und Interferon beta-1b, jeweils nur als subkutane Injektion (1-4). Die Behandlung mit Interferon beta-1a als intramuskuläre Injektion (z.B. AVONEX®) ist bei progredienten Formen der MS abzusetzen, Glatirameracetat ist bei progredienten Formen der MS nicht indiziert (6-8).

Cladribin-Tabletten (MAVENCLAD®)

Die Angaben zur Therapie mit Cladribin-Tabletten wurden der Fachinformation von MAVENCLAD® entnommen (2).

Die empfohlene kumulative Gesamtdosis von Cladribin-Tabletten beträgt 3,5 mg/kg Körpergewicht über zwei Jahre, verabreicht während einer Behandlungsphase mit 1,75 mg/kg pro Jahr. Die Gesamttherapiedauer beträgt vier Jahre, zusammengesetzt aus zwei Behandlungsphasen und einer zweijährigen Beobachtungsphase. Jede Behandlungsphase besteht aus zwei Behandlungswochen, eine zu Beginn des ersten Behandlungsmonats und eine zu Beginn des zweiten Behandlungsmonats. Jede Behandlungswoche besteht aus vier bis fünf Behandlungstagen, an denen die Patienten abhängig vom Körpergewicht 1 oder 2 Cladribin-Tabletten (10 mg oder 20 mg) einnehmen. In jeder Behandlungsphase werden somit gewichtsabhängig 8 bis 20 Tabletten zu 10 mg verabreicht. In den Folgejahren drei und vier ist wegen anhaltender Wirksamkeit keine weitere Verabreichung erforderlich.



Abbildung 3-5: Behandlungsalgorithmus von Cladribin-Tabletten bei Erwachsenen ab 50 kg Körpergewicht

Pro Patient sind somit in Jahr eins und zwei jeweils nur maximal zehn Behandlungstage erforderlich.

Die Gesamttherapiedauer besteht damit aus zwei Behandlungsphasen und insgesamt 16 bis maximal 20 Behandlungstagen über zwei Jahre, gefolgt von einer einnahmefreien Phase über zwei Jahre.

Interferon beta-1a s. c. (Rebif® 44 µg)

Die Angaben zur Therapie mit Interferon beta-1a s. c wurden der Fachinformation von Rebif® 44 µg entnommen (3).

Die empfohlene Dosis beträgt 44 µg, verabreicht dreimal wöchentlich als subkutane Injektion. Es wird von einem kontinuierlichen Behandlungsmodus ausgegangen. Dies entspricht 156 Behandlungen pro Jahr. Es ergeben sich 156 Behandlungstage pro Jahr und 624 Behandlungstage bei einer Therapiedauer von vier Jahren.

Interferon beta-1b s. c. (Betaferon®, Extavia®)

Die Angaben zur Therapie mit Interferon beta-1b s. c wurden der Fachinformation von Betaferon® und Extavia® entnommen (1, 4)

Die empfohlene Dosis beträgt 250 µg (8,0 Mio. I.E. in 1 ml Lösung), verabreicht alle zwei Tage als subkutane Injektion. Es wird von einem kontinuierlichen Behandlungsmodus ausgegangen. Dies entspricht 182,5 Behandlungen pro Jahr. Es ergeben sich 182,5 Behandlungstage pro Jahr und 730 Behandlungstage bei einer Therapiedauer von vier Jahren.

Daclizumab (Zinbryta®)

Mit Stand der zum Juli 2017 geänderten Fachinformation ist die Substanz Daclizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet zur Behandlung von schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) bei erwachsenen Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einem

vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie ebenfalls zugelassen (5).

Die Angaben zur Therapie mit Daclizumab wurden der aktuellen Fachinformation von Zinbryta® 150 mg Injektionslösung in einer/-m Fertigspritze/Fertigpen entnommen (5).

Die empfohlene Dosis beträgt 150 mg, verabreicht einmal pro Monat als subkutane Injektion. Es ergeben sich 12 Behandlungstage pro Jahr und 48 Behandlungstage bei einer Therapiedauer von vier Jahren.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-15). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-16: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<i>Zu bewertendes Arzneimittel</i>			
Cladribin-Tabletten (MAVENCLAD®)	Erwachsene Patienten mit SPMS mit aufgesetzten Schüben	Zwei einjährige Behandlungsphasen gefolgt von einer zweijährigen Beobachtungsphase Behandlungsphase: 2 Behandlungswochen pro Jahr 4-5 Behandlungstage pro Behandlungswoche mit insgesamt 4 bis 10 Tabletten zu 10 mg, abhängig vom Körpergewicht Beobachtungsphase: keine Behandlung mit Cladribin-Tabletten	Gesamttherapiedauer: 4 Jahre 1. und 2. Jahr: 8-10 Tage 3. und 4. Jahr: 0 Tage
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i>			
Interferon beta-1a s. c. (Rebif® 44 µg)	Erwachsene Patienten mit SPMS mit aufgesetzten Schüben	Kontinuierlich, 3 x wöchentlich	156 Therapiedauer 4 Jahre: 624
Interferon beta-1b s. c. (Betaferon®, Extavia®)	Erwachsene Patienten mit SPMS mit aufgesetzten Schüben	Kontinuierlich, alle 2 Tage	182,5 Therapiedauer 4 Jahre: 730

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<i>Vergleichbare Arzneimittel</i>			
Daclizumab (Zinbryta®)	Erwachsene Patienten mit SPMS mit aufgesetzten Schüben	Kontinuierlich, 1 x monatlich	12 Therapiedauer 4 Jahre: 48
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>Bzw.: Beziehungsweise; Ggf.: Gegebenenfalls; i. m.: Intramuskulär; kg: Kilogramm; µg: Mikrogramm; s. c.: Subkutan; SPMS: Sekundär progrediente Multiple Sklerose</p> <p>Quellen: (1-5)</p>			

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-17: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<i>Zu bewertendes Arzneimittel</i>				
Cladribin-Tabletten (MAVENCLAD®)	Erwachsene Patienten mit SPMS mit aufgesetzten Schüben	1. und 2. Jahr: 8-10 Tage pro Jahr 3. und 4. Jahr: 0 Tage	10-20 mg pro Einnahmetag abhängig vom Körpergewicht	1. und 2. Jahr ^a : Frauen: 120 mg ^b pro Jahr 353 DDD Männer: 150 mg ^c pro Jahr 441 DDD 3. und 4. Jahr: 0 mg Therapiedauer 4 Jahre: Frauen: 240 mg 706 DDD Männer: 300 mg 882 DDD
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i>				
Interferon beta-1a s. c. (Rebif® 44 µg)	Erwachsene Patienten mit SPMS mit aufgesetzten Schüben	156 Therapiedauer 4 Jahre: 624	44 µg	6.864 µg 364 DDD Therapiedauer 4 Jahre: 27.456 µg 1.456 DDD
Interferon beta-1b s. c. (Betaferon®, Extavia®)	Erwachsene Patienten mit SPMS mit aufgesetzten Schüben	182,5 Therapiedauer 4 Jahre: 730	250 µg	Jahresdurchschnittsverbrauch: 45.625 µg 365 DDD Therapiedauer 4 Jahre: 182.500 µg 1.460 DDD
<i>Vergleichbare Arzneimittel</i>				
Daclizumab (Zinbryta®)	Erwachsene Patienten mit SPMS mit aufgesetzten Schüben	12 Therapiedauer 4 Jahre: 48	150 mg	Jahresdurchschnittsverbrauch: 1.800 mg 360 DDD Therapiedauer 4 Jahre: 7.200 mg 1.440 DDD
<p>a: Aufgrund der körperlsgewichtsabhängigen Dosierung wird der Jahresdurchschnittsverbrauch an Cladribin-Tabletten separat nach Geschlecht angegeben. Gemäß des MS-Registers der Deutschen Multiple Sklerose Gesellschaft (DMSG) sind 67,5 % aller an SPMS erkrankten Personen weiblich(9)</p> <p>b: Basierend auf dem durchschnittlichen Körpergewicht von Frauen in der deutschen Bevölkerung von 68,4 kg (10)</p>				

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<p>c: Basierend auf dem durchschnittlichen Körpergewicht von Männern in der deutschen Bevölkerung von 84,3 kg (10)</p> <p>Bzw.: Beziehungsweise; DDD: Defined Daily Dose (definierte Tagesdosis); Ggf.: Gegebenenfalls; i. m.: Intramuskulär; kg: Kilogramm; µg: Mikrogramm; s. c.: Subkutan; SPMS: Sekundär progrediente Multiple Sklerose</p> <p>Quellen: (1-5)</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Cladribin-Tabletten (MAVENCLAD®)

Die Gesamttherapiedauer beträgt vier Jahre, zusammengesetzt aus zwei Behandlungsphasen und einer zweijährigen Beobachtungsphase.

Gemäß der Fachinformation von MAVENCLAD® wird eine körperlsgewichtsabhängige kumulative Gesamtdosis von 3,5 mg/kg Körpergewicht über zwei Jahre empfohlen, verabreicht während einer Behandlungsphase mit 1,75 mg/kg pro Jahr. Jede Behandlungsphase besteht aus zwei Behandlungswochen, eine zu Beginn des ersten Monats und eine zu Beginn des zweiten Behandlungsmonats. Jede Behandlungswoche besteht aus vier bis fünf Behandlungstagen, an denen die Patienten abhängig vom Körpergewicht 1 oder 2 Cladribin-Tabletten (10 mg oder 20 mg) einnehmen (Tabelle 3-18). In jeder Behandlungsphase werden somit gewichtsabhängig 8 bis 20 Tabletten zu 10 mg verabreicht. In den Folgejahren drei und vier ist keine weitere Tabletteneinnahme erforderlich. Aus diesen Angaben ergibt sich der Jahresdurchschnittsverbrauch (2).

Tabelle 3-18: Körpergewichtsabhängige Dosierung von Cladribin-Tabletten (MAVENCLAD®) pro Jahr und Behandlungswoche:

Gewicht [kg]	Anzahl 10 mg Tabletten pro Behandlungswoche	
	Woche 1	Woche 2
40 - < 50	4 Tabletten	4 Tabletten
50 - < 60	5 Tabletten	5 Tabletten
60 - < 70	6 Tabletten	6 Tabletten
70 - < 80	7 Tabletten	7 Tabletten
80 - < 90	8 Tabletten	7 Tabletten

90 - < 100	9 Tabletten	8 Tabletten
100 - < 110	10 Tabletten	9 Tabletten
≥ 110	10 Tabletten	10 Tabletten
kg: Kilogramm; mg: Milligramm Quelle: (2)		

Die amtliche Fassung des ATC-Index zu den DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2017 listet noch keine DDD für Cladribin (11). Diese wird voraussichtlich 0,34 mg oral betragen.

Resultierender Jahresdurchschnittsverbrauch von Cladribin-Tabletten pro Patient

Jahresdurchschnittsverbrauch im 1. und 2. Jahr basierend auf dem durchschnittlichen Körpergewicht:

- Frauen: 120 mg (entspricht 12 Cladribin-Tabletten à 10 mg im Durchschnitt) bei einem durchschnittlichen Körpergewicht von 68,4 kg (10)

DDD pro Jahr:

$$120 \text{ mg} : 0,34 \text{ mg} = 353$$

- Männer: 150 mg (entspricht 15 Cladribin-Tabletten à 10 mg) bei einem durchschnittlichen Körpergewicht von 84,3 kg (10)

DDD pro Jahr:

$$150 \text{ mg} : 0,34 \text{ mg} = 441$$

Im 3. und 4. Jahr erfolgt keine Behandlung mit Cladribin-Tabletten.

- Frauen:
Therapiedauer 4 Jahre:
 $120 \text{ mg} \times 2 = 240 \text{ mg}$

Dies ergibt für Frauen einen Verbrauch pro Jahr von 352,94 DDD (gerundet 353 DDD) und über die Therapiedauer von vier Jahren gerundet 706 DDD.

- Männer:
Therapiedauer 4 Jahre:
 $150 \text{ mg} \times 2 = 300 \text{ mg}$

Für Männer ergibt sich ein Verbrauch pro Jahr von 441,18 DDD (gerundet 441 DDD) und über die Therapiedauer von vier Jahren gerundet 882 DDD.

Interferon beta-1a s. c. (Rebif® 44 µg)

Gemäß der amtlichen Fassung des ATC-Index zu den DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2017 (11) beträgt die DDD für Interferon beta-1a s. c. 18,86 µg parenteral. Laut der Fachinformation zu Rebif® 44 µg wird eine dreimal wöchentliche Verabreichung von 44 µg empfohlen (3).

Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient:

$44 \mu\text{g} \times 156 \text{ Tage} = 6.864 \mu\text{g}$.

Therapiedauer 4 Jahre:

$6.864 \mu\text{g} \times 4 = 27.456 \mu\text{g}$

DDD pro Jahr:

$6.864 \mu\text{g} : 18,86 \mu\text{g} = 363,94$

Dies ergibt einen Verbrauch pro Jahr von 363,94 DDD (gerundet 364 DDD) und über die Therapiedauer von vier Jahren gerundet 1.465 DDD.

Interferon beta-1b s. c. (Betaferon®, Extavia®)

Gemäß der amtlichen Fassung des ATC-Index zu den DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2017 (11) beträgt die DDD für Interferon beta-1b s. c. vier Millionen Einheiten parenteral, entsprechend 125 µg. Laut der Fachinformation zu Betaferon® und Extavia® wird eine Verabreichung von 250 µg alle zwei Tage empfohlen (1, 4).

Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient:

$250 \mu\text{g} \times 182,5 \text{ Tage} = 45.625 \mu\text{g}$.

Therapiedauer 4 Jahre:

$45.625 \mu\text{g} \times 4 = 182.500 \mu\text{g}$

DDD pro Jahr:

$45.625 \mu\text{g} : 125 \mu\text{g} = 365 \text{ DDD}$

Dies ergibt einen Verbrauch pro Jahr von 365 DDD und über die Therapiedauer von vier Jahren 1.460 DDD.

Daclizumab (Zinbryta® 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze)

Mit Stand der zum Juli 2017 geänderten Fachinformation ist die Substanz Daclizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet zur Behandlung von schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) bei erwachsenen Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einem vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie ebenfalls zugelassen (5).

Gemäß der amtlichen Fassung des ATC-Index zu den DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2017 beträgt die DDD für Daclizumab im Therapiegebiet Multiple Sklerose 5 mg parenteral (11). Laut der Fachinformation zu Zinbryta® 150 mg wird eine einmal monatliche Verabreichung von 150 mg empfohlen (5).

Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient:

150 mg x 12 Monate Tage = 1.800 mg.

Therapiedauer 4 Jahre:

1.800 mg x 4 = 7.200 mg

DDD pro Jahr:

1.800 mg : 5 mg = 360 DDD

Dies ergibt einen Verbrauch pro Jahr von 360 DDD und über die Therapiedauer von vier Jahren 1.440 DDD.

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-19 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-19: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)			Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
<i>Zu bewertendes Arzneimittel</i>				
Cladribin-Tabletten 10 mg (MAVENCLAD®)	10 mg Tabletten (1 Tablette)	PZN: 12900884	2.663,16	2.512,57 [1,77 ^a ; 148,82 ^b]
	10 mg Tabletten (4 Tabletten)	PZN: 12900890	10.480,68	9.883,63 [1,77 ^a ; 595,28 ^b]

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)			Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
	10 mg Tabletten (6 Tabletten)	PZN: 12900915	15.692,35	14.797,66 [1,77 ^a ; 892,92 ^b]
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i>				
Interferon beta-1a s. c. 44 µg/0,5 ml (Rebif®) ^c	1,5 ml Injektionslösung in Patrone (4 Stück)	PZN: 05352761	1.972,56	1.735,33 [1,77 ^a ; 235,46 ^b]
	1,5 ml Injektionslösung in Patrone (12 Stück)	PZN: 06575871	5.803,04	5.094,90 [1,77 ^a ; 706,37 ^b]
	0,5 ml Injektionslösung in Fertigspritze (12 Stück)	PZN: 00101936	1.930,94	1.698,83 [1,77 ^a ; 230,34 ^b]
	0,5 ml Injektionslösung in Fertigpen (12 Stück)	PZN: 07777217	1.972,56	1.720,91 [1,77 ^a ; 249,88 ^b]
Interferon beta-1b s. c. 250 µg/ml (Extavia®)	Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer 1,2 ml Injektionslösung (45 Stück)	PZN: 09013174	4.140,11	3.938,48 [1,77 ^a ; 199,86 ^b]
	Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer 1,2 ml Injektionslösung (42 Stück)	PZN: 05900435	3.867,92	3.679,61 [1,77 ^a ; 186,54 ^b]
	Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer 1,2 ml Injektionslösung (15 Stück)	PZN: 07012992	1.445,12	1.375,29 [1,77 ^a ; 68,06 ^b]
Interferon beta-1b s. c. 250 µg/ml (Betaferon®) ^c	Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer 1,2 ml Injektionslösung (3 x 14 Stück)	PZN: 03888977	4.471,69	4.253,83 [1,77 ^a ; 216,09 ^b]
	Sammelpack mit Einzeldosispritzen Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer 1,2 ml Injektionslösung (14 Stück)	PZN: 03415859	1.569,65	1.493,85 [1,77 ^a ; 74,03 ^b]
<i>Vergleichbare Arzneimittel</i>				
Daclizumab (Zinbryta®)	1 ml Injektionslösung in Fertigspritze 150 mg/ml (3 Stück)	PZN: 11660716	6.301,04	5.942,69 [1,77 ^a ; 356,58 ^b]
	1 ml Injektionslösung in Fertigspritze 150 mg/ml (1 Stück)	PZN: 11660691	2.138,56	2.017,93 [1,77 ^a ; 118,86 ^b]
<p>a: Rabatt der Apotheke nach § 130 Absatz 1 SGB V in Höhe von 1,77 Euro pro Packung. b: Rabatt des pharmazeutischen Unternehmers nach § 130a SGB V: Beinhaltet Rabatt des pharmazeutischen Unternehmers nach § 130a Absatz 1 SGB V (Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel) und Rabatt des pharmazeutischen Unternehmers nach § 130a Absatz 3a SGB V (Rabatt durch Preismoratorium) c: Artikel mit von der empfohlenen Dosis abweichender Wirkstärke, welche lediglich der Dosisanpassung zu Behandlungsbeginn oder der Behandlung bei Unverträglichkeiten dienen, sind nicht aufgeführt.</p>				

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; i. m.: Intramuskulär; µg: Mikrogramm; mg: Milligramm; ml: Milliliter; PZN: Pharmazentralnummer; SGB: Sozialgesetzbuch; s. c.: Subkutan; SPMS: Sekundär progrediente Multiple Sklerose Quelle: (12)		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Wirkstärke, Darreichungsform, Packungsgröße und der Apothekenverkaufspreis wurde der Lauertaxe (<https://www.cgm.com/lauer-fischer>) mit Abrufdatum 05.10.2017 entnommen. Zur Berechnung der entstehenden Kosten für die GKV wurden die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte berücksichtigt. In der folgenden detaillierten Darstellung der Kosten ist pro Wirkstoff lediglich die wirtschaftlichste Alternative aufgeführt. Für Cladribin-Tabletten sind alle Packungsgrößen dargestellt.

Cladribin-Tabletten 10 mg (MAVENCLAD®) Tabletten

Cladribin-Tabletten (1 Stück)

Der Apothekenverkaufspreis für MAVENCLAD® beträgt 2.663,16 € pro Packung mit 1 Tablette à 10 mg (Tabelle 3-19).

Folgende Rabatte wurden berücksichtigt:

- Herstellerrabatt von 7 % auf den Herstellerabgabepreis (2.126,00 €) nach § 130a Abs. 1 SGB V: 148,82 €(pro Packung 1 Tablette à 10 mg)
- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 Satz 2 SGB V: 1,77 €

Daraus resultieren für die GKV die folgenden Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte:

- 2.512,57 €pro Packung 1 Tablette à 10 mg

Cladribin-Tabletten (4 Stück)

Der Apothekenverkaufspreis für MAVENCLAD® beträgt 10.480,68 € pro Packung mit 4 Tabletten à 10 mg (Tabelle 3-19).

Folgende Rabatte wurden berücksichtigt:

- Herstellerrabatt von 7 % auf den Herstellerabgabepreis (8.504,00 €) nach § 130a Abs. 1 SGB V: 595,28 €(pro Packung 4 Tabletten à 10 mg)
- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 Satz 2 SGB V: 1,77 €

Daraus resultieren für die GKV die folgenden Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte:

- 9.883,63 €pro Packung 4 Tabletten à 10 mg

Cladribin-Tabletten (6 Stück)

Der Apothekenverkaufspreis für MAVENCLAD[®] beträgt 15.692,35 € pro Packung mit 6 Tabletten à 10 mg (Tabelle 3-19).

Folgende Rabatte wurden berücksichtigt:

- Herstellerrabatt von 7 % auf den Herstellerabgabepreis (12.756,00 €) nach § 130a Abs. 1 SGB V: 892,92 €(pro Packung 6 Tabletten à 10 mg)
- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 Satz 2 SGB V: 1,77 €

Daraus resultieren für die GKV die folgenden Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte:

- 14.797,66 €pro Packung 6 Tabletten à 10 mg

Interferon beta-1a s. c. 44 µg/0,5 ml (Rebif[®]) Injektionslösung in Patrone (12 Stück)

Der Apothekenverkaufspreis für Rebif[®] 44 µg/0,5 ml Injektionslösung in Patrone à 1,5 ml (12 Stück) beträgt 5.803,04 €(Tabelle 3-19).

Folgende Rabatte wurden berücksichtigt:

- Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel in Höhe von 7 % auf den Herstellerabgabepreis (4.687,70 €) nach § 130a Abs. 1 SGB V: 328,14 €
- Rabatt gemäß Preismoratorium des AVWG gemäß § 130a Abs. 3a SGB V in Höhe von 378,23 €
- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 Satz 2 SGB V in Höhe von 1,77 €

Daraus resultieren für die GKV die folgenden Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte:

- 5.094,90 €pro 12 Patronen 44 µg/0,5 ml Injektionslösung à 1,5 ml.

Interferon beta-1b s. c. 250 µg/ml (Extavia®) Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung (45 Stück)

Der Apothekenverkaufspreis für Extavia® 250 µg/ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung (45 Stück) à 1,2 ml beträgt 4.140,11 €(Tabelle 3-19).

Folgende Rabatte wurden berücksichtigt:

- Rabatt für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel in Höhe von 6 % auf den Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers (3.330,99 €) nach § 130a Abs. 1 SGB V: 199,86 €
- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 Satz 2 SGB V in Höhe von 1,77 €

Daraus resultieren für die GKV die folgenden Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte:

- 3.938,48 € pro 45 Stück Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung à 1,2 ml.

Interferon beta-1b s. c. 250 µg/ml (Betaferon®) Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung (3 x 14 Stück)

Der Apothekenverkaufspreis für Betaferon® 250 µg/ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung (3 x 14 Stück) à 1,2 ml beträgt 4.471,69 €(Tabelle 3-19).

Folgende Rabatte wurden berücksichtigt:

- Rabatt für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel in Höhe von 6 % auf den Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers (3.601,51 €) nach § 130a Abs. 1 SGB V: 216,09 €
- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 Satz 2 SGB V in Höhe von 1,77 €

Daraus resultieren für die GKV die folgenden Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte:

- 4.253,83 € pro 3 x 14 Stück Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung à 1,2 ml.

Daclizumab (Zinbryta® 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze)

Mit Stand der zum Juli 2017 geänderten Fachinformation ist die Substanz Daclizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet zur Behandlung von schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) bei erwachsenen Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einem vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie ebenfalls zugelassen (5).

Der Apothekenverkaufspreis für Zinbryta® 150 mg beträgt 6.301,04 € pro Packung mit 1 ml Injektionslösung in Fertigspritze/Fertigpen (3 Stück) à 150 mg/ml (PZN: 11660716)

Folgende Rabatte wurden berücksichtigt:

- Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel in Höhe von 7 % auf den Herstellerabgabepreis (5.094,00 €) nach § 130a Abs. 1 SGB V: 356,58 €
- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 Satz 2 SGB V in Höhe von 1,77 €

Daraus resultieren für die GKV die folgenden Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte:

- 5.942,69 € pro 3 Stück Injektionslösung in Fertigspritze à 150 mg

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.1). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
<i>Zu bewertendes Arzneimittel</i>				
Cladribin-Tabletten (MAVENCLAD®)	Erwachsene Patienten mit SPMS mit aufgesetzten Schüben	Untersuchung der Anzahl der Lymphozyten	<ul style="list-style-type: none"> • Vor Verabreichung im 1. Behandlungsjahr • Vor Verabreichung im 2. Behandlungsjahr • Zwei und 6 Monate nach Behandlung im jeweiligen Behandlungsjahr • Ggf. zusätzlich wenn klinisch indiziert 	Jahr 1: 3 Jahr 2: 3 Gesamttherapie dauer: 6
		Untersuchung Humanes Immundefizienz-Virus (HIV)	Vor Initiierung der Behandlung in Jahr 1 und Jahr 2	Jahr 1: 1 Jahr 2: 1 Gesamttherapie dauer: 2
		Untersuchung nach latenten Infektionen insbesondere Tuberkulose	Vor Initiierung der Behandlung in Jahr 1 und Jahr 2	Jahr 1: 1 Jahr 2: 1 Gesamttherapie dauer: 2
		Untersuchung nach latenten Infektionen insbesondere Hepatitis B und C	Vor Initiierung der Behandlung in Jahr 1 und Jahr 2	Jahr 1: 1 Jahr 2: 1 Gesamttherapie dauer: 2
		Test auf Antikörper gegen das Varizella-Zoster-Virus	Vor Initiierung der Behandlung bei fehlender anamnestisch bekannter Windpockenkrankung	Jahr 1: 1 Jahr 2: 0 Gesamttherapie dauer: 1
		Impfung gegen das Varizella-Zoster-Virus Ärztliche Leistung ^a Impfstoff: z. B. Varivax® PZN 02464005	Vor Initiierung der Behandlung bei Antikörper-negativen Patienten	Jahr 1: 1 Jahr 2: 0 Gesamttherapie dauer: 1

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		Schwangerschaftstest	Vor Initiierung der Behandlung in Jahr 1 und Jahr 2 bei Frauen im gebärfähigen Alter	Jahr 1: 1 Jahr 2: 1 Gesamttherapiedauer: 2
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i>				
Interferon beta-1a s. c. (Rebif® 44 µg)	Erwachsene Patienten mit SPMS mit aufgesetzten Schüben	Großes Blutbild	Vor Initiierung der Behandlung, nach Monat 1, 3 und 6, danach in periodischen Abständen	4 Therapiedauer 4 Jahre: 16
		Leberfunktions-test (Transaminasen, Bilirubin)	Vor Initiierung der Behandlung, nach Monat 1,3 und 6, danach in regelmäßigen Abständen	4 Therapiedauer 4 Jahre: 16
		Bestimmung von Thyrotropin (TSH)	Vor Initiierung der Behandlung und bei abnormen Werten alle 6 bis 12 Monate danach	2 Therapiedauer 4 Jahre: 8
Interferon beta-1b s. c. (Betaferon®, Extavia®)	Erwachsene Patienten mit SPMS mit aufgesetzten Schüben	Großes Blutbild	Vor Initiierung der Behandlung und anschließend in periodischen Abständen	4 Therapiedauer 4 Jahre: 16
		Kardiologische Kontrolluntersuchung	Vor Initiierung der Behandlung	1 Therapiedauer 4 Jahre: 1
		Leberfunktions-test (Transaminasen, Bilirubin)	Vor Initiierung der Behandlung und anschließend in periodischen Abständen	4 Therapiedauer 4 Jahre: 16
		Chemische Blutwerte (Elektrolyte)	Vor Initiierung der Behandlung und anschließend in periodischen Abständen	4 Therapiedauer 4 Jahre: 16
		Bestimmung von Thyrotropin (TSH)	Kontinuierlich während der Behandlung	2 Therapiedauer 4 Jahre: 8
<i>Vergleichbare Arzneimittel</i>				

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Daclizumab (Zinbryta®)	Erwachsene Patienten mit SPMS mit aufgesetzten Schüben	Großes Blutbild	Kontinuierlich während der Behandlung alle 3 Monate	4 Therapiedauer 4 Jahre: 16
		Leberfunktions-test (Transaminasen, Bilirubin)	Vor Initiierung der Behandlung und anschließend monatlich	12 Therapiedauer 4 Jahre: 48
<p>a: Erstattung der ärztlichen Leistung erfolgt in der Regel uneinheitlich auf Basis regionaler sowie kassenspezifischer Impfvereinbarungen. In Anlehnung an die GOÄ Ziffer 375 beträgt der einfache Gebührensatz 4,66€</p> <p>Bzw.: Beziehungsweise; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GOÄ: Gebührenordnung für Ärzte; GOP: Gebührenordnungspositionen; HIV: Humanes Immundefizienzvirus; i. m.: Intramuskulär; PZN: Pharmazentralnummer; s. c.: Subkutan; SPMS: Sekundär progrediente Multiple Sklerose; TSH: Thyreoidea-stimulierendes Hormon</p> <p>Quellen: (1-5)</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-20 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Cladribin-Tabletten (MAVENCLAD®)

Die aufgeführten Angaben zu den zusätzlichen GKV-Aufwendungen durch die Anwendung von Cladribin-Tabletten orientieren sich an der Fachinformation zu MAVENCLAD® (2).

Vor der Verabreichung von Cladribin-Tabletten im 1. und 2. Behandlungsjahr muss eine Untersuchung der Anzahl der Lymphozyten erfolgen. Zusätzlich muss die Untersuchung zwei und sechs Monate nach Behandlung im jeweiligen Behandlungsjahr und ggf., wenn klinisch indiziert wiederholt werden. Es ist von drei Bestimmungen pro Behandlungsphase auszugehen.

Vor der Verabreichung im 1. und 2. Behandlungsjahr ist eine HIV-Infektion auszuschließen und somit eine Untersuchung des Humanen Immundefizienz Virus (HIV) vorzunehmen. Es ist von einer Bestimmung je Behandlungsphase auszugehen.

Vor der Verabreichung im 1. und 2. Behandlungsjahr muss eine Untersuchung auf (latente) Tuberkulose erfolgen. Es ist von einer Untersuchung je Behandlungsphase auszugehen.

Vor der Verabreichung im 1. und 2. Behandlungsjahr muss eine Untersuchung nach Hepatitis B und Hepatitis C erfolgen. Es ist von einer Untersuchung je Behandlungsphase auszugehen.

Vor Beginn einer Behandlung und innerhalb von 3 Monaten sollte eine Eingangsuntersuchung mittels Magnetresonanztomographie (MRT) erfolgen. Eine MRT-Untersuchung erfolgt standardmäßig im Rahmen einer MS-Behandlung und lässt sich nicht quantifizieren. Aus diesem Grund wird diese Untersuchung in der Berechnung der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Kosten nicht einbezogen.

Patienten ohne anamnestisch bekannte Windpockenerkrankung beziehungsweise ohne Impfung gegen das Varicella-Zoster-Virus (VZV) sollten vor Therapiebeginn auf Antikörper gegen VZV getestet werden. Es ist von einer Untersuchung in der 1. Behandlungsphase auszugehen.

Für Patienten mit negativem Antikörpertest gegen VZV wird vor Beginn der Behandlung eine VZV-Impfung empfohlen. Als Impfstoff eignet sich zum Beispiel Varivax® 1 x Fertigspritze 0,5 ml Fertiglösung (PZN 02464005). Die Erstattung der ärztlichen Leistung erfolgt in der Regel uneinheitlich auf Basis regionaler sowie kassenspezifischer Impfvereinbarungen. In Anlehnung an die GOÄ Ziffer 375 beträgt der einfache Gebührensatz 4,66 €(13). Es ist von einer zusätzlichen Leistung in der 1. Behandlungsphase auszugehen.

Vor Behandlungsbeginn im 1. Jahr und im 2. Jahr muss bei Frauen im gebärfähigen Alter eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden. Es ist von einer Untersuchung im 1. und 2. Behandlungsjahr auszugehen.

Interferon beta-1a s. c. (Rebif® 44 µg)

Die aufgeführten Angaben zu den zusätzlichen GKV-Aufwendungen durch die Anwendung von Interferon beta-1a s. c orientieren sich an der Fachinformation zu Rebif® 44 µg® (3).

Während der Behandlung wird eine Kontrolle des Gesamtblutbilds mit Differenzialblutbild und der Thrombozytenzahl empfohlen. Die Kontrolle sollte vor Initiierung der Behandlung, nach einem, drei und sechs Monaten und danach in periodischen Abständen wiederholt werden. Es wird von vier Kontrolluntersuchungen pro Jahr ausgegangen.

Bei Therapiebeginn sowie nach einem, drei und sechs Monaten werden Untersuchungen der Leberfunktion empfohlen. Es wird von vier Kontrolluntersuchungen pro Jahr ausgegangen.

Bei Patienten mit einer Schilddrüsenfunktionsstörung wird eine regelmäßige Kontrolle der Funktion empfohlen (Bestimmung von Thyrotropin). Es wird von zwei Kontrolluntersuchungen pro Jahr ausgegangen.

Interferon beta-1b s. c. (Betaferon®, Extavia®)

Die aufgeführten Angaben zu den zusätzlichen GKV-Aufwendungen durch die Anwendung von Interferon beta-1b s. c. orientieren sich an der Fachinformation zu Betaferon® und Extavia® (1, 4).

Während der Behandlung wird eine Überwachung des Gesamtblutbilds einschließlich differenzieller Bestimmung der Leukozyten- und Thrombozytenzahlen empfohlen. Aufgrund fehlender konkreter Angaben zur Frequenz der Untersuchungen, wird von vier Kontrolluntersuchungen pro Jahr ausgegangen.

Vor Beginn der Behandlung soll eine kardiologische Kontrolluntersuchung bei Patienten mit vorbestehender relevanter Herzerkrankung durchgeführt werden. Im ersten Jahr ergibt sich hierdurch eine Kontrolluntersuchung.

Während der Behandlung werden kontinuierliche Tests der Leberfunktion empfohlen. Aufgrund fehlender konkreter Angaben zur Frequenz der Untersuchungen, wird von vier Kontrolluntersuchungen pro Jahr ausgegangen.

Während der Behandlung wird eine Kontrolle der chemischen Blutwerte empfohlen. Aufgrund fehlender konkreter Angaben zur Frequenz der Untersuchungen, wird von vier Kontrolluntersuchungen pro Jahr ausgegangen.

Bei Patienten mit einer Schilddrüsenfunktionsstörung wird eine regelmäßige Kontrolle der Funktion empfohlen (Bestimmung von Thyrotropin). Es wird von zwei Kontrolluntersuchungen pro Jahr ausgegangen.

Daclizumab (Zinbryta® 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze)

Mit Stand der zum Juli 2017 geänderten Fachinformation ist die Substanz Daclizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet zur Behandlung von schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) bei erwachsenen Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einem vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie ebenfalls zugelassen (5).

Die aufgeführten Angaben zu den zusätzlichen GKV-Aufwendungen durch die Anwendung von Daclizumab orientieren sich an der Fachinformation zu Zinbryta® 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (5).

Während der Behandlung ist eine Kontrolle des großen Blutbildes als Vorsichtsmaßnahme alle 3 Monate empfohlen.

Vor Therapiebeginn und während der Behandlung mindestens einmal monatlich sowie bis zu vier Monate nach der letzten Zinbryta®-Dosis sollten die Serum-Transaminase- (ALT und AST) und Bilirubin-Werte bestimmt werden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-21 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-20 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
<i>Zu bewertendes Arzneimittel</i>	
Untersuchung der Anzahl der Lymphozyten (GOP 32122)	1,10
Untersuchung Humanes Immundefizienz-Virus (HIV) (GOP 32576)	4,50
Untersuchung auf latente Infektionen Tuberkulintestung (GOP 02200)	0,95
Untersuchung auf latente Infektionen Hepatitis B und C (GOP 32823)	89,50
Test auf Antikörper gegen das Varicella-Zoster-Virus (GOP 32629)	11,30
Impfung gegen das Varicella-Zoster-Virus Ärztliche Leistung Impfstoff (z. B. PZN 02464005 Varivax® 1 x Fertigspritze 0,5 ml Fertiglösung)	Σ 56,62 4,66 ^a 51,96 ^b [AVP: 56,24; HAP: 35,79]
Schwangerschaftstest (GOP 32132)	1,30
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i>	
Großes Blutbild (GOP 32122)	1,10
Leberfunktionstest GPT (GOP 32070); GOT (GOP 32069); Bilirubin gesamt (GOP 32058)	0,75
Kardiologische Kontrolluntersuchung Kardiologische Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 6. bis zum vollendeten 59. Lebensjahr (GOP 13541)	21,80
Tests der Schilddrüsenfunktion Bestimmung der Laborwerte von Thyrotropin (GOP 32101)	3,00
Chemische Blutwerte, insbesondere Untersuchung der Elektrolyte Kalium (GOP 32081); Calcium (GOP 32082); Natrium (GOP 32083); Chlorid (GOP 32084); Magnesium (GOP 32248)	2,40
<p>a: Erstattung der ärztlichen Leistung erfolgt in der Regel uneinheitlich auf Basis regionaler sowie kassenspezifischer Impfvereinbarungen. In Anlehnung an die GOÄ Ziffer 375 beträgt der einfache Gebührensatz 4,66 €</p> <p>b: Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel nach § 130a Abs. 1 SGB V in Höhe von 7 % auf den Herstellerabgabepreis; Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 Satz 2 SGB V: 1,77 €</p> <p>AVP: Apothekenverkaufspreis; GOÄ: Gebührenordnung für Ärzte; GOP: Gebührenordnungsposition; GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase; HAP: Herstellerabgabepreis, ml: Milliliter; PZN: Pharmazentralnummer</p> <p>Quellen: Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM), Stand: 3. Quartal 2017 (31.07.2017); Lauertaxe (https://www.cgm.com/lauer-fischer) mit Abrufdatum 05.10.2017</p>	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-21 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Für die Berechnung der ärztlichen Leistungen wurde der aktuelle EBM-Bewertungsmaßstab herangezogen (14). Die berücksichtigten EBM-Ziffern sind in Klammern hinter der

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung aufgeführt. Die Bewertung der Punkte erfolgte mit einem Punktwert von 10,5300 Cent (14).

Geben Sie in Tabelle 3-22 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-20 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-21 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-10 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-12 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
<i>Zu bewertendes Arzneimittel</i>				
Cladribin-Tabletten (MAVENCLAD®)	Erwachsene Patienten mit SPMS mit aufgesetzten Schüben	Untersuchung der Anzahl der Lymphozyten	Jahr 1: 3,30 (3 x 1,10) Jahr 2: 3,30 (3 x 1,10) Gesamttherapiedauer: 6,60 (6 x 1,10)	Jahr 1: 44.434,54 Jahr 2: 44.434,54 Gesamttherapiedauer: 88.869,08
		Untersuchung Humanes Immundefizienz-Virus (HIV)	Jahr 1: 4,50 (1 x 4,50) Jahr 2: 4,50 (1 x 4,50) Gesamttherapiedauer: 9,00 (2 x 4,50)	Jahr 1: 60.592,55 Jahr 2: 60.592,55 Gesamttherapiedauer: 121.185,11
		Untersuchung nach latenten Infektionen insbesondere Tuberkulose	Jahr 1: 0,95 (1 x 0,95) Jahr 2: 0,95 (1 x 0,95) Gesamttherapiedauer: 1,90 (2 x 0,95)	Jahr 1: 12.791,76 Jahr 2: 12.791,76 Gesamttherapiedauer: 25.583,52
		Untersuchung nach latenten Infektionen insbesondere Hepatitis B und C	Jahr 1: 89,50 (1 x 89,50) Jahr 2: 89,50 (1 x 89,50)	Jahr 1: 1.205.118,56 Jahr 2: 1.205.118,56 Gesamttherapiedauer: 2.410.237,12

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
			Gesamttherapiedauer: 179,00 (2 x 89,50)	
		Untersuchung auf Antikörper gegen das Varicella-Zoster-Virus	Jahr 1: 11,30 (1 x 11,30) Jahr 2: 0 Gesamttherapiedauer: 11,30	n. e. ^a
		Impfung gegen das Varicella-Zoster-Virus Ärztliche Leistung ^a Impfstoff: z. B. PZN 02464005 Varivax [®] MSD Sharp Dohme GmbH	Jahr 1: 56,62 (4,66 + 51,96) Jahr 2: 0 Gesamttherapiedauer: 56,62	n. e. ^a
		Schwangerschaftstest	Jahr 1: 1,30 (1 x 1,30) Jahr 2: 1,30 (1 x 1,30) Gesamttherapiedauer: 2,60 (2 x 1,30)	n. e. ^a
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i>				
Interferon beta-1a s. c. (Rebif [®] 44 µg)	Erwachsene Patienten mit SPMS mit aufgesetzten Schüben	Großes Blutbild	4,40 (4 x 1,10) Therapiedauer 4 J.: 17,60 (16 x 1,10)	59.246,05 Therapiedauer 4 J.: 236.984,21
		Leberfunktionstest (Transaminasen, Bilirubin)	3,00 (4 x 0,75) Therapiedauer 4 J.: 12,00 (16 x 0,75)	40.395,04 Therapiedauer 4 J.: 161.580,14
		Bestimmung von Thyrotropin (TSH)	6,00 (2 x 3,00) Therapiedauer 4 J.: 24,00 (8 x 3,00)	n. e. ^a

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Interferon beta-1b s. c. (Betaferon [®] , Extavia [®])	Erwachsene Patienten mit SPMS mit aufgesetzten Schüben	Großes Blutbild	4,40 (4 x 1,10) Therapiedauer 4 J.: 17,60 (16 x 1,10)	59.246,05 Therapiedauer 4 J.: 236.984,21
		Kardiologische Kontrolluntersuchung	21,80 (1 x 21,80) Therapiedauer 4 J.: 21,80	n. e. ^a
		Leberfunktionstest (Transaminasen, Bilirubin)	3,00 (4 x 0,75) Therapiedauer 4 J.: 12,00 (16 x 0,75)	40.395,04 Therapiedauer 4 J.: 161.580,14
		Chemische Blutwerte (Elektrolyte)	9,60 (4 x 2,40) Therapiedauer 4 J.: 38,40 (16 x 2,40)	129.264,11 Therapiedauer 4 J.: 517.056,46
		Bestimmung von Thyrotropin (TSH)	6,00 (2 x 3,00) Therapiedauer 4 J.: 24,00 (8 x 3,00)	n. e. ^a
<i>Vergleichbare Arzneimittel</i>				
Daclizumab (Zinbryta [®])	Erwachsene Patienten mit SPMS mit aufgesetzten Schüben	Großes Blutbild	4,40 (4 x 1,10) Therapiedauer 4 J.: 17,60 (16 x 1,10)	59.246,05 Therapiedauer 4 J.: 236.984,21
		Leberfunktionstest (Transaminasen, Bilirubin)	9,00 (12 x 0,75) Therapiedauer 4 J.: 36,00 (48 x 0,75)	121.185,11 Therapiedauer 4 J.: 484.740,43
<p>a: Gemäß Fachinformation müssen die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen nur für Anteile der Zielpopulation durchgeführt werden. Die jeweiligen Anteile sind nicht bekannt. Diese Zusatzkosten werden daher nicht in die Berechnung der Jahrestherapiekosten einbezogen.</p> <p>Bzw.: Beziehungsweise; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; i. m.: Intramuskulär; J.: Jahr; n. e.: nicht ermittelbar; PZN: Pharmazentralnummer; s. c.: Subkutan; SPMS: Sekundär progrediente Multiple Sklerose; TSH: Thyreoidea-stimulierendes Hormon</p> <p>Quellen: (1-5)</p>				

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-23 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch

für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-10, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-12) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-23: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
<i>Zu bewertendes Arzneimittel</i>			
Cladribin-Tabletten (MAVENCLAD®) PZN 12900915 PZN 12900890 PZN 12900884	Erwachsene Patienten mit SPMS mit aufgesetzten Schüben	Jahrestherapiekosten: Arzneimittelkosten: Frauen: 29.595,32 Männer: 37.133,03 Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen ^b : 98,25 <u>Summe:</u> Frauen: 29.693,57 Männer: 37.231,28 4-Jahrestherapiekosten: Arzneimittelkosten: Frauen: 59.190,64 Männer: 74.266,06 Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen ^b : 196,50 <u>Summe:</u> Frauen: 59.387,14 Männer: 74.462,56	Jahrestherapiekosten: Arzneimittelkosten: 431.487.324,94 Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen ^b : 1.322.937,41 <u>Summe:</u> 432.810.262,36 4-Jahrestherapiekosten: Arzneimittelkosten: 862.974.649,88 Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen ^b : 2.645.874,83 <u>Summe:</u> 865.620.524,71
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i>			
Interferon beta-1a s. c. (Rebif®) PZN 06575871	Erwachsene Patienten mit SPMS mit aufgesetzten Schüben	Jahrestherapiekosten: Arzneimittelkosten: 22.077,90 Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen ^b : 7,40 <u>Summe:</u> 22.085,30 4-Jahrestherapiekosten: Arzneimittelkosten: 88.311,60 Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen ^b : 29,60	Jahrestherapiekosten: Arzneimittelkosten: 297.279.185,28 Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen ^b : 99.641,09 <u>Summe:</u> 297.378.826,37 4-Jahrestherapiekosten: Arzneimittelkosten: 1.189.116.741,14 Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen ^b :

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
		<u>Summe:</u> 88.341,20	398.564,35 <u>Summe:</u> 1.189.515.305,49
Interferon beta-1b s. c. (Extavia®) PZN 09013174	Erwachsene Patienten mit SPMS mit aufgesetzten Schüben	Jahrestherapiekosten: Arzneimittelkosten: 15.972,72 Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen ^b : 17,00 <u>Summe:</u> 15.989,72 4-Jahrestherapiekosten: Arzneimittelkosten: 63.890,90 Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen ^b : 68,00 <u>Summe:</u> 63.958,90	Jahrestherapiekosten: Arzneimittelkosten: 215.072.924,04 Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen ^b : 228.905,20 <u>Summe:</u> 215.301.829,24 4-Jahrestherapiekosten: Arzneimittelkosten: 860.291.696,15 Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen ^b : 915.620,81 <u>Summe:</u> 861.207.316,96
Interferon beta-1b s. c. (Betaferon®) PZN 03888977	Erwachsene Patienten mit SPMS mit aufgesetzten Schüben	Jahrestherapiekosten: Arzneimittelkosten: 18.483,90 Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen ^b : 17,00 <u>Summe:</u> 18.500,90 4-Jahrestherapiekosten: Arzneimittelkosten: 73.935,62 Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen ^b : 68,00 <u>Summe:</u> 74.003,62	Jahrestherapiekosten: Arzneimittelkosten: 248.885.988,77 Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen ^b : 228.905,20 <u>Summe:</u> 249.114.893,97 4-Jahrestherapiekosten: Arzneimittelkosten: 995.543.955,09 Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen ^b : 915.620,81 <u>Summe:</u> 996.459.575,90
<i>Vergleichbare Arzneimittel</i>			
Daclizumab (Zinbryta®) PZN: 11660716	Erwachsene Patienten mit SPMS mit aufgesetzten Schüben	Jahrestherapiekosten: Arzneimittelkosten: 23.770,76 Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen ^b : 13,40 <u>Summe:</u>	Jahrestherapiekosten: Arzneimittelkosten: 320.073.565,26 Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen ^b : 180.431,16 <u>Summe:</u>

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
		23.784,16 4-Jahrestherapiekosten: Arzneimittelkosten: 95.083,04 Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen ^b : 53,60 <u>Summe:</u> 95.136,64	320.253.996,42 4-Jahrestherapiekosten: Arzneimittelkosten: 1.280.294.261,03 Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen ^b : 721.724,64 <u>Summe:</u> 1.281.015.985,66
<p>a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-10 , sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-12 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden. Die Berechnungen basieren auf nicht gerundeten Werten. Im Dossier dargestellt sind gerundete Werte.</p> <p>b: Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen beinhalten Leistungen, die für jeden Patienten gemäß Fachinformation durchgeführt werden müssen. Leistungen, die nur für eine bestimmte Patientengruppe notwendig sind, werden aus Vereinfachungsgründen nicht berücksichtigt.</p> <p>c: Die Jahrestherapiekosten der GKV insgesamt setzen sich aus anteiliger Berechnung der Jahrestherapiekosten von Männern und Frauen zusammen. Gemäß des MS-Registers der Deutschen Multiple Sklerose Gesellschaft (DMSG) sind 67,5 % aller an SPMS erkrankten Personen weiblich. (9)</p> <p>Bzw.: Beziehungsweise; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; i. m.: Intramuskulär; mg: Milligramm; PZN: Pharmazentralnummer; s. c.: Subkutan; SPMS: Sekundär progrediente Multiple Sklerose</p>			

Die Kostenbetrachtung für MAVENCLAD[®] fokussiert auf die Darstellung der Kosten bezogen auf die Gesamttherapiedauer von vier Jahren, stellt jedoch auch die Jahrestherapiekosten dar. Deren alleinige Betrachtung wird dem innovativen Applikationsschema nicht gerecht. Die angegebenen MAVENCLAD[®] Jahrestherapiekosten beziehen sich auf die Behandlungsphasen im 1. und 2. Behandlungsjahr. Über die Behandlungsphasen im 1. und 2. Behandlungsjahr hinaus ist im 3. und 4. Jahr keine weitere Behandlung mit MAVENCLAD[®] nötig. Dementsprechend ist eine Betrachtung einer Behandlungsdauer von vier Jahren auch für Patienten mit den aufgeführten Vergleichstherapien erforderlich. Bei einer isolierten Betrachtung der Jahrestherapiekosten von MAVENCLAD[®] werden diese im Vergleich zu den aufgeführten Vergleichstherapien um ein Vielfaches überschätzt.

Während Therapiekosten zu Lasten der GKV bei den zweckmäßigen Vergleichstherapien in jedem der vier Jahre anfallen würden, würden sich die Kosten für MAVENCLAD[®] über diesen Therapiezeitraum lediglich verdoppeln. Daher ist die Betrachtung der Therapiekosten für Cladribin-Tabletten (MAVENCLAD[®]) über vier Jahre erforderlich.

Cladribin-Tabletten (MAVENCLAD®)Kosten für das zu bewertende Medikament

Es ergeben sich abhängig vom Geschlecht innerhalb eines Jahres (365 Tage) notwendige Kosten für das Medikament von 29.595,32 €- 37.133,03 €

Durchschnittlicher Verbrauch von Frauen:

1. Behandlungswoche: 6 Tabletten zu 10 mg (1 Packung 6 Tabletten)
 2. Behandlungswoche: 6 Tabletten zu 10 mg (1 Packung 6 Tabletten)
- Verbrauch pro Jahr: 12 Tabletten zu 10 mg (2 Packungen 6 Tabletten)

Durchschnittlicher Verbrauch von Männern:

1. Behandlungswoche: 8 Tabletten zu 10 mg (1 Packung 6 Tabletten, 2 Packungen 1 Tablette)
 2. Behandlungswoche: 7 Tabletten zu 10 mg (1 Packung 6 Tabletten, 1 Packung 1 Tablette)
- Verbrauch pro Jahr: 15 Tabletten zu 10 mg (2 Packungen 6 Tabletten, 3 Packungen 1 Tablette)

Frauen: $2 \times 14.797,66 \text{ €} = 29.595,32 \text{ €}$

Männer: $2 \times 14.797,66 \text{ €} + 3 \times 2.512,57 \text{ €} = 37.133,03 \text{ €}$

Die 4-Jahrestherapiekosten liegen somit bei 59.190,64 € für Frauen und 74.266,06 € für Männer.

Unter der Annahme, dass 67,5 % der Zielpopulation weiblich sind, ergeben sich Jahrestherapiekosten für die gesamte Zielpopulation in Höhe von 431.487.324,94 € im 1. Behandlungsjahr und 862.974.649,88 € für die Gesamttherapiedauer.

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Innerhalb des 1. Behandlungsjahres (365 Tage) sind zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in Höhe von 98,25 € (3,30 € + 4,50 € + 0,95 € + 89,50 €) je Patient zu erwarten. Im 2. Behandlungsjahr sind zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in Höhe von 98,25 € (3,30 € + 4,50 € + 0,95 € + 89,50 €) je Patient zu erwarten. Für die Gesamttherapiedauer von vier Jahren liegen die Kosten bei 196,50 € (6,60 € + 9,00 € + 1,90 € + 179,00 €). Die Kosten für die gesamte Zielpopulation liegen folglich bei 1.322.937,41 € im 1. Behandlungsjahr, 1.322.937,41 € im 2. Behandlungsjahr und 2.645.874,83 € für die Gesamttherapiedauer. Leistungen, die nur in bestimmten Patientengruppen anfallen, werden hier nicht miteinbezogen da die Anzahl Patienten, für die diese Leistungen anfallen, nicht bestimmbar ist.

Summe der Jahrestherapiekosten für die GKV

Es ergeben sich innerhalb des ersten Jahres (365 Tage) notwendige Kosten für die GKV in Höhe von:

Frauen: $98,25 \text{ €} + 29.595,32 \text{ €} = 29.693,57 \text{ €}$ pro Patientin

Männer: $98,25 \text{ €} + 37.133,03 \text{ €} = 37.231,28 \text{ €}$ pro Patient

Für die Therapiedauer von 4 Jahren ergeben sich notwendige Kosten für die GKV von:

Frauen: $196,50 \text{ €} + 59.190,64 \text{ €} = 59.387,14 \text{ €}$

Männer: $196,50 \text{ €} + 74.266,06 \text{ €} = 74.462,56 \text{ €}$

Dies entspricht bei einem Anteil von 67,5% Frauen 432.810.262,36 € für die gesamte Zielpopulation im 1. Behandlungsjahr und 865.620.524,71 € für die Therapiedauer von vier Jahren.

Interferon beta-1a s. c. (Rebif®)

Kosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie

Es ergeben sich innerhalb eines Jahres (365 Tage) notwendige Kosten für das Arzneimittel von 22.077,90 €. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde die wirtschaftlichste Packungsgröße von Rebif® verwendet: 44 µg/0,5 ml Injektionslösung in 12 Patronen mit 1,5 ml Injektionslösung (PZN 06575871).

$156 \text{ Tage} \times 44 \text{ µg} = 6.864 \text{ µg}$ je Patient und Jahr

Dies ergibt einen durchschnittlichen Verbrauch von gerundet 4,33 Packungen pro Jahr.

$4,333333 \text{ Packungen} \times 5.094,90 \text{ €} = 22.077,90 \text{ €}$

Die 4-Jahrestherapiekosten liegen somit bei 88.311,60 €

Für die gesamte Zielpopulation ergeben sich 297.279.185,28 € im 1. Behandlungsjahr und 1.189.116.741,14 € für die Therapiedauer von vier Jahren.

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Innerhalb des 1. Behandlungsjahres (365 Tage) sind zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in Höhe von 7,40 € (4,40 € + 3,00 €) je Patient zu erwarten. Für die Therapiedauer von vier Jahren liegen die Kosten bei 29,60 € (17,60 € + 12,00 €). Die Kosten für die gesamte Zielpopulation liegen folglich bei 99.641,09 € im ersten und 398.564,35 € für die Therapiedauer von vier Jahren. Leistungen, die nur in bestimmten Patientengruppen anfallen, werden hier nicht miteinbezogen, da die Anzahl Patienten, für die diese Leistungen anfallen, nicht bestimmbar ist.

Summe der Jahrestherapiekosten für die GKV

Es ergeben sich innerhalb des ersten Jahres (365 Tage) notwendige Kosten für die GKV in Höhe von:

7,40 € + 22.077,90 € = 22.085,30 € pro Patient

Für die Therapiedauer von 4 Jahren ergeben sich notwendige Kosten für die GKV von:

29,60 € + 88.311,60 € = 88.341,20 € pro Patient

Dies entspricht 297.378.826,37 € für die gesamte Zielpopulation im 1. Behandlungsjahr und 1.189.515.305,49 € für die Therapiedauer von vier Jahren.

Interferon beta-1b s. c. (Extavia®)Kosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie

Es ergeben sich innerhalb eines Jahres (365 Tage) notwendige Kosten für das Arzneimittel von 15.972,72 €. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde die wirtschaftlichste Packungsgröße von Extavia® verwendet: 250 µg/ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer 1,2 ml Injektionslösung (45 Stück) (PZN 09013174).

182,5 Tage x 250 µg = 45.625 µg je Patient und Jahr

Dies ergibt einen durchschnittlichen Verbrauch von gerundet 4,06 Packungen pro Jahr.

4,0555556 Packungen x 3.938,48 € = 15.972,72 €

Die 4-Jahrestherapiekosten liegen somit bei 63.890,90 €

Für die gesamte Zielpopulation ergeben sich 215.072.924,04 € im 1. Behandlungsjahr und 860.291.696,15 € für die Therapiedauer von vier Jahren.

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Innerhalb des 1. Behandlungsjahres (365 Tage) sind zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in Höhe von 17,00 € (4,40 € + 3,00 € + 9,60 €) je Patient zu erwarten. Für die Therapiedauer von vier Jahren liegen die Kosten bei 68,00 € (17,60 € + 12,00 € + 38,40 €). Die Kosten für die gesamte Zielpopulation liegen folglich bei 228.905,20 € im 1. Behandlungsjahr und 915.620,81 € für die Therapiedauer von vier Jahren. Leistungen, die nur in bestimmten Patientengruppen anfallen, werden hier nicht miteinbezogen, da die Anzahl Patienten, für die diese Leistungen anfallen, nicht bestimmbar ist.

Summe der Jahrestherapiekosten für die GKV

Es ergeben sich innerhalb des ersten Jahres (365 Tage) notwendige Kosten für die GKV in Höhe von:

17,00 €+ 15.972,72 € = 15.989,72 € pro Patient.

Für die Therapiedauer von 4 Jahren ergeben sich notwendige Kosten für die GKV von:

68,00 €+ 63.890,90 € = 63.958,90 €

Dies entspricht 215.301.829,24 € für die gesamte Zielpopulation im 1. Behandlungsjahr und 861.207.316,96 € für die Therapiedauer von vier Jahren.

Interferon beta-1b s. c. (Betaferon®)Kosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie

Es ergeben sich innerhalb eines Jahres (365 Tage) notwendige Kosten für das Arzneimittel von 18.483,90 €. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde die wirtschaftlichste Packungsgröße von Betaferon® verwendet: 250 µg/ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer 1,2 ml Injektionslösung (42 Stück) (PZN 03888977).

182,5 Tage x 250 µg = 45.625 µg je Patient und Jahr

Dies ergibt einen durchschnittlichen Verbrauch von gerundet 4,35 Packungen pro Jahr.

4,345238 Packungen x 4.253,83 € = 18.483,90 €

Die 4-Jahrestherapiekosten liegen somit bei 73.935,62 €

Für die gesamte Zielpopulation ergeben sich 248.885.988,77 € im 1. Behandlungsjahr und 995.543.955,09 € für die Therapiedauer von vier Jahren.

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Innerhalb des 1. Behandlungsjahres (365 Tage) sind zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in Höhe von 17,00 € (4,40 € + 3,00 € + 9,60 €) je Patient zu erwarten. Für die Therapiedauer von vier Jahren liegen die Kosten bei 68,00 € (17,60 € + 12,00 € + 38,40 €). Die Kosten für die gesamte Zielpopulation liegen folglich bei 228.905,20 € im ersten und 915.620,81 € für die Therapiedauer von vier Jahren. Leistungen, die nur in bestimmten Patientengruppen anfallen, werden hier nicht miteinbezogen, da die Anzahl Patienten, für die diese Leistungen anfallen, nicht bestimmbar ist.

Summe der Jahrestherapiekosten für die GKV

Es ergeben sich innerhalb des ersten Jahres (365 Tage) notwendige Kosten für die GKV in Höhe von:

17,00 € + 18.483,90 € = 18.500,90 €

Für die Therapiedauer von vier Jahren ergeben sich notwendige Kosten für die GKV von:

68,00 € + 73.935,62 € = 74.003,62 €

Dies entspricht 249.114.893,97 € für die gesamte Zielpopulation im 1. Behandlungsjahr und 996.459.575,90 € für die Therapiedauer von vier Jahren.

Daclizumab (Zinbryta® 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze)

Mit Stand der zum Juli 2017 geänderten Fachinformation ist die Substanz Daclizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet zur Behandlung von schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) bei erwachsenen Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einem vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie ebenfalls zugelassen (5).

Kosten für die Therapie mit dem Arzneimittel:

Es ergeben sich innerhalb eines Jahres (12 Monate) notwendige Kosten für das Arzneimittel von 23.770,76 €. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde die wirtschaftlichste Packungsgröße von Zinbryta® verwendet: 3 Fertigspritzen mit je 150 mg Substanz (PZN 11660716).

12 Monate x 150 mg = 1.800 mg je Patient und Jahr

Dies ergibt einen durchschnittlichen Verbrauch von 4,0 Packungen pro Jahr.

4,0 Packungen x 5.942,69 € = 23.770,76 € pro Patient innerhalb des ersten Jahres (365 Tage)

Die 4-Jahrestherapiekosten liegen somit bei 95.083,04 € pro Patient.

Für die gesamte Zielpopulation ergeben sich Arzneimittelkosten in Höhe von 320.073.565,26 € im 1. Behandlungsjahr und 1.280.294.261,03 € für die Therapiedauer von vier Jahren.

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Innerhalb eines Jahres (365 Tage) sind zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in Höhe von 13,40 € (4,40 € + 9,00 €) je Patient zu erwarten. Für die Therapiedauer von vier Jahren liegen die Kosten bei 53,60 € (17,60 € + 36,00 €). Die Kosten für die gesamte Zielpopulation für

zusätzlich notwendige GKV-Leistungen liegen folglich bei 180.431,16 € im ersten Jahr und 721.724,64 € über vier Jahre Therapiedauer.

Summe der Jahrestherapiekosten für die GKV

Es ergeben sich innerhalb des ersten Jahres (365 Tage) notwendige Kosten für die GKV in Höhe von:

13,40 € + 23.770,76 € = 23.784,16 € pro Patient

Für die Therapiedauer von 4 Jahren ergeben sich notwendige Kosten für die GKV in Höhe von:

53,60 € + 95.083,04 € = 95.136,64 € pro Patient

Dies entspricht 320.253.996,42 € für die gesamte Zielpopulation im 1. Behandlungsjahr und 1.281.015.985,66 € für die Therapiedauer von vier Jahren.

Übersicht 4-Jahrestherapiekosten

Ein Behandlungszyklus mit Cladribin-Tabletten (MAVENCLAD®) bezieht sich auf vier Jahre. Entsprechend wurden die Kosten für das zu bewertende Arzneimittel sowie die zweckmäßigen Vergleichstherapien berechnet. Diese sind in Tabelle 3-24 zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 3-24: 4-Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	4-Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	4-Jahrestherapiekosten insgesamt in Euro
<i>Zu bewertendes Arzneimittel</i>			
Cladribin-Tabletten (MAVENCLAD®) PZN 12900915 PZN 12900890 PZN 12900884	Erwachsene Patienten mit SPMS mit aufgesetzten Schüben	Arzneimittelkosten: Frauen: 59.190,64 ^a Männer: 74.266,06 ^a	Arzneimittelkosten: 865.620.524,71
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i>			
Interferon beta-1a s. c. (Rebif®) PZN 06575871	Erwachsene Patienten mit SPMS mit aufgesetzten Schüben	Arzneimittelkosten: 88.311,60	Arzneimittelkosten: 1.189.116.741,14
Interferon beta-1b s. c. (Extavia®) PZN 09013174	Erwachsene Patienten mit SPMS mit aufgesetzten Schüben	Arzneimittelkosten: 63.890,90	Arzneimittelkosten: 860.291.696,15
Interferon beta-1b s. c. (Betaferon®) PZN 03888977	Erwachsene Patienten mit SPMS mit aufgesetzten Schüben	Arzneimittelkosten: 73.935,62	Arzneimittelkosten: 995.543.955,09

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	4-Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	4-Jahrestherapiekosten insgesamt in Euro
<i>Vergleichbare Arzneimittel</i>			
Daclizumab (Zinbryta®) PZN: 11660716	Erwachsene Patienten mit SPMS mit aufgesetzten Schüben	Arzneimittelkosten: 95.083,04	Arzneimittelkosten: 1.280.294.261,03
<p>a: Die 4-Jahrestherapiekosten setzen sich aus anteiliger Berechnung der Jahrestherapiekosten von Männern und Frauen zusammen. Gemäß des MS-Registers der Deutschen Multiple Sklerose Gesellschaft (DMSG) sind 67,5 % aller an SPMS erkrankten Personen weiblich (9)</p> <p>Bzw.: Beziehungsweise; i. m.: Intramuskulär; mg: Milligramm; PZN: Pharmazentralnummer; s. c.: Subkutan; SPMS: Sekundär progrediente Multiple Sklerose</p>			

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Cladribin-Tabletten (MAVENCLAD®) sind zugelassen zur Behandlung erwachsener Patienten mit sekundär progredienter Multipler Sklerose mit aufgesetzten Schüben. In Abschnitt 3.2.5 wurde die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen auf 13.465 (Min: 11.165; Max: 15.766) geschätzt.

Nachfolgend werden Faktoren, die den Versorgungsanteil mit Cladribin-Tabletten beeinflussen adressiert. Eine genaue Abschätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile kann jedoch aufgrund der sich stetig verändernden zur Verfügung stehenden Behandlungsoptionen nicht vorgenommen werden.

Kontraindikation

Laut Fachinformation ist für folgende Patientengruppen die Gabe von Cladribin-Tabletten kontraindiziert (2):

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile

- Infektion mit dem Humanen Immundefizienz Virus (HIV)
- Aktive chronische Infektion (Tuberkulose oder Hepatitis)
- Beginn einer Behandlung mit Cladribin-Tabletten bei immungeschwächten Patienten, einschließlich Patienten, die derzeit eine immunsuppressive oder myelosuppressive Therapie erhalten
- Aktive maligne Erkrankungen
- Mittelschwere oder schwere Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 60 ml/min)
- Schwangerschaft oder Stillzeit

Therapieabbrüche

Es stehen aus dem Versorgungskontext keine Daten zur Verfügung, aus deren sich eine Rate der Therapieabbrüche abschätzen lassen.

Patientenpräferenzen

Es liegen keine Daten über Patientenpräferenzen vor, aus denen sich Auswirkungen auf die Versorgungsanteile ableiten lassen. Bei der sekundär progredienten Multiplen Sklerose mit aufgesetzten Schüben handelt es sich um eine chronische Erkrankung, die zunehmend zu neurologischen Einschränkungen führt und mit einer Minderung der Lebensqualität einhergeht. Aufgrund der deutlich reduzierten jährlichen Schubrate unter Cladribin-Tabletten, dem einfachen Einnahmeschema und der anwenderfreundlichen, oralen Applikationsform ist nicht zu erwarten, dass Patientenpräferenzen zu einer Reduktion der Versorgungsanteile von MAVENCLAD® führen.

Marktanteil

Zur Behandlung der hochaktiven schubförmigen Multiplen Sklerose stehen verschiedene Arzneimittel zur Verfügung. Im Gegensatz zur Basistherapie mit Beta-Interferonen oder Glatirameracetat bei einer milden bis moderaten Krankheitsaktivität, sind gemäß Stufentherapieschema der DGN-Leitlinie für Multiple Sklerose für die Behandlung der hochaktiven RRMS die Arzneimittel Alemtuzumab, Fingolimod und Natalizumab vorgesehen. Zur Behandlung der SPMS mit aufgesetzten Schüben werden Beta-Interferone und Mitoxantron eingesetzt (15). Aktuelle und repräsentative Daten zu den Marktanteilen der bisher verfügbaren Therapien aktuell liegen für Deutschland nicht vor. Dadurch ist eine durch Evidenz gestützte Schätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile und/oder ihrer Veränderungen zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht möglich.

Versorgungsbereich

Cladribin-Tabletten können sowohl ambulant als auch stationär eingesetzt werden. Es ist jedoch davon auszugehen, dass der Anteil an Patienten, die stationär behandelt werden, sehr gering sein wird.

Auswirkungen auf die Jahrestherapiekosten

Die oben beschriebenen Aspekte reduzieren den zu erwartenden Versorgungsanteil von Cladribin-Tabletten. Eine quantitative Einschätzung auf die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten kann jedoch aufgrund aktuell fehlender aktueller Daten nicht verlässlich vorgenommen werden.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es ist davon auszugehen, dass die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten deutlich überschätzt sind. Eine genaue Einschätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile und der daraus resultierenden Reduktion der Kosten kann jedoch aufgrund der Marktdynamik nicht vorgenommen werden.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Angaben zur Behandlungsdauer (Abschnitt 3.3.1)

Die Angaben zur Dauer der Behandlung mit MAVENCLAD® und den zweckmäßigen Vergleichstherapien wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen (1-5). Ein Behandlungszyklus mit Cladribin-Tabletten (MAVENCLAD®) bezieht sich auf vier Jahre. Entsprechend ist die Behandlungsdauer für die zweckmäßige Vergleichstherapie zu berechnen.

Angaben zum Verbrauch (Abschnitt 3.3.2)

Die Bestimmung des Jahresdurchschnittsverbrauchs ist anhand der Angaben aus der jeweiligen Fachinformation zu MAVENCLAD® und den zweckmäßigen Vergleichstherapien erfolgt, sowie gemäß der amtlichen Fassung des ATC-Index zu den DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2017 (11). Ein Behandlungszyklus mit Cladribin-Tabletten (MAVENCLAD®) bezieht sich auf vier Jahre. Entsprechend ist der Verbrauch für die zweckmäßige Vergleichstherapie zu berechnen.

Angaben zu Kosten der Arzneimittel (Abschnitt 3.1)

Die Kosten für das zu bewertende Arzneimittel sowie der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden der Lauertaxe online (<https://www.cgm.com/lauer-fischer>) mit Abrufdatum 05.10.2017 entnommen.

Angaben zu Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (Abschnitt 3.3.4)

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen wurden anhand der Fachinformationen zu MAVENCLAD® und den zweckmäßigen Vergleichstherapien bestimmt. Die Kosten für die zusätzlichen Leistungen wurden anhand der aktuellen Version des Einheitlichen Bewertungsmaßstabes (EBM) der Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) mit Stand 3. Quartal 2017 ermittelt, sowie der Lauertaxe online (<https://www.cgm.com/lauer-fischer>) mit Abrufdatum 05.10.2017 entnommen.

Angaben zu Jahrestherapiekosten (Abschnitt 3.3.5)

Die Jahrestherapiekosten und 2-Jahrestherapiekosten wurden anhand der vorherigen Daten aus den Abschnitten 3.3.1 –3.3.4 ermittelt.

Angaben zu den Versorgungsanteilen (Abschnitt 3.3.6)

Die Angaben in Abschnitt 3.3.6 wurden der Fachinformation von MAVENCLAD® entnommen.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Bayer AG. Fachinformation Betaferon® 250 Mikrogramm/ml. Stand der Information: März 2017. 2017.
2. Merck Serono Europe Limited. Fachinformation MAVENCLAD 10 mg Tabletten. Stand der Information: August 2017. 2017.
3. Merck Serono Europe Limited. Fachinformation Rebif® 44 Mikrogramm/0,5 ml Injektionslösung in einer Patrone. Stand der Information: Juli 2015. 2015.

4. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Extavia®. Stand der Information: Dezember 2015. 2015.
5. BIOGEN IDEC Limited. Fachinformation Zinbryta® 150 mg Injektionslösung. Stand der Information: Juli 2017. 2017.
6. BIOGEN IDEC LIMITED. Fachinformation Avonex® 30 Mikrogramm/0,5 ml Injektionslösung. Stand der Information: Oktober 2015. 2015.
7. Mylan dura GmbH. Fachinformation Clift 20mg/ml. Stand der Information: März 2017. 2017.
8. TEVA GmbH. Fachinformation Copaxone® 40 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze. Stand der Information: April 2017. 2017.
9. Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft (DMSG). Aktuelles aus dem MS-Register der DMSG, Bundesverband e.V. Stand: März 2017. 2017.
10. Statistisches Bundesamt Deutschland. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung. Erschienen am: 05.11.2014. Artikelnummer: 5239003139004 2014. Available from: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003139004.pdf?__blob=publicationFile.
11. Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO). Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt. ATC-Index mit DDD-Angaben. 2017.
12. Lauer-Fischer GmbH. Lauer-Taxe online. Fürth: WEBAPO. Stand der Information: 05.10.2017 2017. Available from: <https://www.cgm.com/lauer-fischer>.
13. Verband der privaten Krankenversicherung. Gebührenordnung für Ärzte (GOÄ) 2013.
14. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 3. Quartal 2017. 2017.
15. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN). Leitlinien für Diagnostik und Therapien in der Neurologie: Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Entwicklungsstufe S2e. Stand: 21.08.2015. 2015.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die nachfolgend beschriebenen Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung sind den Fach- und Gebrauchsinformationen von MAVENCLAD[®] entnommen und leiten sich aus klinischen Studien zu Cladribin-Tabletten ab.

Qualifikationen von Ärzten und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals/ spezielle Notfallmaßnahmen

Laut Fachinformation darf der Beginn und die Überwachung der Therapie mit MAVENCLAD[®] nur durch einen in der Behandlung der Multiplen Sklerosen-erfahrenen Arzt erfolgen. Für die behandelnden Personen oder Einrichtungen ist keine Ausrüstung für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen erforderlich.

Anforderungen an die Infrastruktur

Es bestehen keine besonderen Anforderungen an die Infrastruktur.

Anforderungen an die Anwendung und Behandlungsdauer

Art der Anwendung

Die Therapie mit MAVENCLAD[®] darf nur bei normaler Lymphozytenzahl eingeleitet werden und muss vor Fortführung der Behandlung im zweiten Jahr mindestens 800 Zellen/mm³ betragen.

MAVENCLAD[®] wird mit Wasser unzerkaut eingenommen. Die Anwendung kann unabhängig von den Mahlzeiten erfolgen. Die Einnahme der täglichen Cladribin-Dosis sollte in den Behandlungswochen in einem zeitlichen Abstand von 24 Stunden etwa zur gleichen Tageszeit erfolgen. Sind entsprechend des Gewichts zwei Tabletten erforderlich, sollten diese zusammen als Einzeldosis geschluckt werden.

Die Tabletten sind unmittelbar nach der Entnahme aus der Blisterpackung einzunehmen. Werden die Tabletten abgelegt oder sind die Tabletten bei Entnahme zerbrochen oder zerteilt, ist die betroffene Oberfläche gründlich zu reinigen. Die Hände des Patienten müssen bei Handhabung der Tabletten trocken sein und im Anschluss gründlich gewaschen werden.

Dosierung

Die empfohlene kumulative Dosierung von MAVENCLAD® beträgt 3,5 mg/kg Körpergewicht über zwei Jahre, angewendet als Behandlungsphase von 1,75 mg/kg pro Jahr. Jede Behandlungsphase besteht aus zwei Behandlungswochen, eine zu Beginn des ersten Monats und eine zu Beginn des zweiten Monats des jeweiligen Behandlungsjahres. Jede Behandlungswoche besteht aus 4 oder 5 Tagen, an denen ein Patient abhängig vom Körpergewicht 10 mg oder 20 mg (eine oder zwei Tabletten) als tägliche Einmaldosis erhält (Tabelle 3-25 und Tabelle 3-26). Nach Abschluss der beiden Behandlungsphasen ist in den Jahren 3 und 4 keine weitere Behandlung mit Cladribin-Tabletten erforderlich. Eine Wiederaufnahme der Therapie nach Jahr 4 wurde nicht untersucht.

Tabelle 3-25: Dosierung von Cladribin-Tabletten (MAVENCLAD®) pro Jahr und Behandlungswoche

Gewicht [kg]	Anzahl 10 mg Tabletten pro Behandlungswoche	
	Woche 1	Woche 2
40 - < 50	4 Tabletten	4 Tabletten
50 - < 60	5 Tabletten	5 Tabletten
60 - < 70	6 Tabletten	6 Tabletten
70 - < 80	7 Tabletten	7 Tabletten
80 - < 90	8 Tabletten	7 Tabletten
90 - < 100	9 Tabletten	8 Tabletten
100 - < 110	10 Tabletten	9 Tabletten
≥ 110	10 Tabletten	10 Tabletten

kg: Kilogramm; mg: Milligramm
Quelle: (1)

Tabelle 3-26: Anzahl Cladribin-Tabletten (MAVENCLAD®) pro Tag

Gesamtzahl Tabletten pro Woche	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5
4	1	1	1	1	0
5	1	1	1	1	1
6	2	1	1	1	1
7	2	2	1	1	1
8	2	2	2	1	1
9	2	2	2	2	1
10	2	2	2	2	2

Gesamtzahl Tabletten pro Woche	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5
Quelle: (1)					

Vergessene Einnahme

Falls eine Dosis nicht zur vorgesehenen Zeit eingenommen wurde, ist die Einnahme so bald wie möglich am selben Tag gemäß Behandlungsplan nachzuholen. Eine vergessene Dosis darf nicht zusammen mit der geplanten Dosis am folgenden Tag eingenommen werden. In diesem Fall sind die Anzahl der Tage der Behandlungswoche entsprechend zu verlängern und die vergessene Dosis am Folgetag einzunehmen. Werden zwei Dosen vergessen gelten dieselben Regeln und die Anzahl Tage in der Behandlungswoche wird um zwei Tage verlängert.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Anwendung von MAVENCLAD® bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wurde untersucht. Basierend auf einer populationspharmakokinetischen Analyse bei Patienten mit normaler Nierenfunktion sowie mit leichter Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 60 – 89 ml/min), wird eine Dosisanpassung nicht als erforderlich angesehen.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von MAVENCLAD® ist bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Einschränkung der Nierenfunktion nicht erwiesen und somit kontraindiziert.

Leberfunktionsstörung

Die Anwendung von MAVENCLAD® wurde nicht bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh Score > 6) in Studien untersucht und wird somit nicht empfohlen.

Ältere Patienten

In den klinischen Studien bei MS mit Cladribin-Tabletten wurden keine Patienten älter als 65 Jahre eingeschlossen. Daher sollte MAVENCLAD® bei älteren Patienten mit Vorsicht angewendet werden. Dabei ist zu berücksichtigen, dass Leber- oder Nierenfunktionsstörungen, Begleiterkrankungen und die Behandlung mit anderen Arzneimitteln bei älteren Patienten potentiell häufiger auftreten.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von MAVENCLAD® wurde bei Patienten unter 18 Jahren nicht untersucht.

Gegenanzeigen

MAVENCLAD® ist kontraindiziert bei:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Infektion mit dem Humanen Immundefizienz Virus (HIV)
- Aktiver chronischer Infektion (Tuberkulose oder Hepatitis)
- Beginn einer Behandlung mit Cladribin-Tabletten bei immungeschwächten Patienten, einschließlich Patienten, die derzeit eine immunsuppressive oder myelosuppressive Therapie erhalten
- Aktiven malignen Erkrankungen
- Mittelschwerer oder schwerer Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 60 ml/min)
- Schwangerschaft oder Stillzeit

Anforderungen an die Diagnostik, spezielle Warnhinweise und Überwachungsmaßnahmen

Hämatologische Überwachung

Der Wirkmechanismus von Cladribin-Tabletten ist eng mit einer Reduktion der Lymphozytenzahl verbunden. Die Wirkung auf die Lymphozytenzahl ist dosisabhängig. In klinischen Studien wurde ebenfalls eine Verringerung der Neutrophilenzahl, der Erythrozytenzahl, des Hämatokrit, des Hämoglobins oder der Thrombozytenzahl im Vergleich zu den Ausgangswerten beobachtet, wobei diese Parameter in der Regel innerhalb des Normalbereichs verbleiben.

Additive hämatologische Nebenwirkungen sind möglicherweise zu erwarten, falls MAVENCLAD® vor oder gleichzeitig mit anderen Wirkstoffen gegeben wird, die das hämatologische Profil beeinflussen.

Die Lymphozytenzahl muss vor Behandlungsbeginn im ersten Jahr, vor Beginn der Behandlung im zweiten Jahr, zwei und sechs Monate nach Beginn der Therapie in jedem Behandlungsjahr bestimmt werden. Falls die Lymphozytenzahl weniger als 500 Zellen/mm³ beträgt, sollte sie aktiv überwacht werden, bis die Werte wieder ansteigen.

Die Therapie mit MAVENCLAD® darf nur bei einer Lymphozytenzahl im Normalbereich eingeleitet werden und muss vor Fortführung der Behandlung im zweiten Jahr mindestens 800 Zellen/mm³ betragen. Falls erforderlich, kann die Behandlungsphase im zweiten Jahr zur Normalisierung der Lymphozytenzahl um bis zu sechs Monate verschoben werden. Dauert diese Normalisierung länger als sechs Monate, sollte keine weitere Therapie mit MAVENCLAD® erfolgen.

Infektionen

Vor Einleitung einer Therapie mit Cladribin-Tabletten sind eine HIV-Infektion, eine aktive Tuberkulose und eine aktive Hepatitis auszuschließen. Vor den Behandlungsphasen in Jahr 1 und Jahr 2 ist ein Screening auf latente Infektionen insbesondere Tuberkulose, Hepatitis B und Hepatitis C durchzuführen. Der Therapiebeginn sollte verschoben werden, bis die Infektion angemessen behandelt wurde. Eine Verzögerung des Therapiebeginns sollte ebenfalls bei Patienten mit akuter Infektion erwogen werden, bis diese erfolgreich behandelt worden ist.

Bei Patienten ohne anamnestisch bekannte Exposition gegenüber dem Varicella-Zoster-Virus ist besondere Vorsicht geboten. Bei Antikörper-negativen Patienten wird eine Impfung vor Behandlungsbeginn empfohlen. Die Behandlung ist dann um vier bis sechs Wochen zu verschieben.

Bei Patienten unter Cladribin-Tabletten war die Inzidenz von Herpes Zoster erhöht. Bei einer Lymphozytenzahl < 200 Zellen/mm³ (Grad 4 Lymphopenie) ist eine Herpesprophylaxe gemäß der lokalen Standardpraxis in Erwägung zu ziehen.

Patienten mit Lymphozytenzahlen < 500 Zellen/mm³ (Grad 3 Lymphopenie) sind auf Anzeichen und Symptome von Infektionen, insbesondere Herpes Zoster aktiv zu überwachen. Falls diese auftreten, ist eine antiinfektiöse Therapie, wie klinisch angezeigt, einzuleiten. Eine Unterbrechung oder Verschiebung der Gabe von MAVENCLAD® ist zu erwägen, bis die Infektion vollständig ausgeheilt ist.

In den klinischen Studien zu Cladribin-Tabletten bei MS (1.976 Patienten, 8.650 Patientenjahre) wurden keine progressive multifokalen Leukenzephalopathien (PML) beobachtet. Vor Behandlungsbeginn sollte dennoch eine Magnetresonanztomographie erfolgen (üblicherweise innerhalb von drei Monaten).

Maligne Erkrankungen

In klinischen Studien wurden unter Cladribin-Tabletten häufiger maligne Erkrankungen beobachtet als bei Patienten, die Placebo erhielten.

Die Anwendung von MAVENCLAD® ist bei MS-Patienten mit aktiven malignen Erkrankungen ist kontraindiziert. Bei Patienten mit vorangegangenen malignen Erkrankungen sollte vor Beginn der Therapie mit MAVENCLAD® eine individuelle Nutzen-Risiko-

Beurteilung erfolgen. Patienten, die MAVENCLAD® erhalten, sollten angewiesen werden, die Standardleitlinien für Krebsvorsorgeuntersuchen zu beachten.

Verhütung

Vor Beginn der Behandlung in Jahr 1 als auch in Jahr 2 sollten Frauen im gebärfähigen Alter und zeugungsfähige Männer hinsichtlich der Möglichkeit eines schwerwiegenden Risikos für den Fötus und die Notwendigkeit einer zuverlässigen Verhütungsmethode beraten werden.

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlungsphase mit Cladribin-Tabletten und mindestens sechs Monate nach Einnahme der letzten Dosis eine zuverlässige Methode zur Empfängnisverhütung anwenden.

Männliche Patienten müssen während der Behandlung mit Cladribin-Tabletten und mindestens sechs Monate nach Einnahme der letzten Dosis Vorsichtsmaßnahmen zur Empfängnisverhütung der Partnerin treffen.

Bluttransfusionen

Um transfusionsbedingte Graft-versus-Host-Reaktionen zu verhindern ist bei Patienten, die Bluttransfusionen benötigen, die Bestrahlung der zellulären Blutbestandteile vor der Transfusion empfohlen. Die Konsultation eines Hämatologen ist angeraten.

Therapiewechsel

Bei Patienten, die mit immunmodulatorischen oder immunsupprimierenden Wirkstoffen vorbehandelt sind, sollten der Wirkmechanismus und die Wirkdauer dieses Wirkstoffs vor Beginn der Therapie mit MAVENCLAD® berücksichtigt werden. Ein möglicher additiver Effekt auf das Immunsystem sollte ebenfalls berücksichtigt werden, wenn solche Arzneimittel nach der Therapie mit MAVENCLAD® gegeben werden.

Erfolgt ein Wechsel zu MAVENCLAD® von einem Arzneimittel, das mit Risiko zur Entwicklung einer PML assoziiert ist, ist ein MRT bei Behandlungsbeginn empfohlen.

Fruktoseintoleranz

Da MAVENCLAD® 64 mg Sorbitol enthält, sollte es bei Vorliegen einer hereditären Fruktoseintoleranz nicht eingenommen werden.

Überdosierung

Im Fall einer Überdosierung ist eine besonders engmaschige Kontrolle der hämatologischen Parameter empfohlen. Es ist kein spezifisches Antidot bekannt. Die Behandlung besteht aus einer sorgfältigen Beobachtung und der Einleitung geeigneter unterstützender Maßnahmen. Das Absetzen von MAVENCLAD® ist in Erwägung zu ziehen.

Interaktionen

Der Abstand zwischen der Einnahme von MAVENCLAD[®] und anderen Arzneimitteln sollte aufgrund möglicher Komplexbildung und hieraus resultierender erhöhter Bioverfügbarkeit anderer Wirkstoffe mindestens drei Stunden betragen.

Der Beginn einer Therapie mit MAVENCLAD[®] ist bei immungeschwächten Patienten einschließlich jener Patienten, die gegenwärtig eine immunsuppressive oder myelosuppressive Therapie (u. a. Methotrexat, Cyclophosphamid, Cyclosporin, Azathioprin, chronische Behandlung mit Kortikosteroiden) erhalten, aufgrund des Risikos additiver Wirkungen auf den Immunstatus, kontraindiziert. Akute Kurzzeitbehandlungen mit systemischen Kortikosteroiden sind während der Behandlung mit Cladribin-Tabletten möglich.

Die Gabe von MAVENCLAD[®] und Interferon beta führt zu einem erhöhten Risiko einer Lymphopenie. Die Sicherheit und Wirksamkeit von MAVENCLAD[®] wurde nicht in Kombination mit anderen krankheitsmodifizierenden Multiple Sklerose-Therapien untersucht. Eine gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen.

Für Patienten die gleichzeitig MAVENCLAD[®] und weitere Arzneimittel erhalten, die das hämatologische Profil beeinflussen (z. B. Carbamazepin), ist eine sorgfältige Kontrolle der hämatologischen Parameter empfohlen.

Die Behandlung mit MAVENCLAD[®] sollte erst vier bis sechs Wochen nach der Gabe eines Lebendimpfstoffs oder abgeschwächten Lebendimpfstoffs begonnen werden. Während und nach der Behandlung mit MAVENCLAD[®] sollten bis zur Normalisierung der Anzahl der weißen Blutkörperchen Lebendimpfstoffe oder abgeschwächte Lebendimpfstoffe vermieden werden.

Die gleichzeitige Gabe von MAVENCLAD[®] und starker ENT1-, CNT3- und BCRP-Transporterinhhibitoren sollte während der 4- bis 5-tägigen Behandlung vermieden werden. Ist dies nicht möglich, wird empfohlen die Dosis auf die geringste erforderliche Dosis zu reduzieren, sowie ein zeitlicher Abstand zwischen den Einnahmen einzuhalten und eine sorgfältige Überwachung der Patienten vorzunehmen.

Die Wirkungen von starken BCRP und P-gp-Transportinduktoren wurde nicht formal untersucht. Eine mögliche Verringerung der Cladribinexposition sollte bei gleichzeitiger Anwendung in Betracht gezogen werden.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht anwendbar. Der Zusatznutzen ist für die gesamte Population klinisch bedeutsam und patientenrelevant.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die nachfolgende Information ist dem Anhang II Abschnitt B und Abschnitt C der EPAR-Produktinformation von MAVENCLAD[®] entnommen:

- Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung
- Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsbericht für dies Arzneimittel innerhalb von sechs Monaten nach der Zulassung vor

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Keine Abweichenden Anforderungen.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend, da kein Anhang IV vorliegt.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend, da kein Anhang IV vorliegt.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die im Risikomanagementplan aufgeführten und im EPAR veröffentlichten Maßnahmen zur Risikominimierung sowie laufende und geplante zusätzliche Pharmakovigilanz-Studien/Aktivitäten sind in Tabelle 3-27 und Tabelle 3-28 dargestellt.

Tabelle 3-27: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Schwere (Grad ≥ 3) Lymphopenie (< 500 Zellen/mm ³)	<p>Das identifizierte Risiko für Lymphopenien ist in der Fachinformation unter Abschnitt 4.2, 4.4, 4.5 und 4.8 adressiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beschreibung der Lymphopenie als UE • Empfehlungen zur Überwachung inkl. eines Algorithmus zur Initiierung und Fortsetzung zur Behandlung basierend auf der Lymphozytenzahl • Empfehlung einer aktiven Überwachung von Infektionen bei Vorliegen einer ALC \geq Grad 3 • Beschreibung der Wechselwirkung mit anderen Arzneistoffen, die das hämatologische Profil beeinflussen könnten 	<ul style="list-style-type: none"> • Schulungs- und Informationsmaterial
Herpes Zoster Infektionen	<p>Das identifizierte Risiko für Herpes Zoster Infektionen ist in der Fachinformation unter Abschnitt 4.3, 4.4 und 4.8 adressiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kontraindikation bei immunsupprimierten Patienten • Beschreibung der Herpes Zoster Infektion als UE • Beschreibung prophylaktischer Maßnahmen, einschließlich Impfung und Anti-Herpes-Prophylaxe und Behandlungsempfehlungen bei Auftreten von Herpes Zoster 	<ul style="list-style-type: none"> • Schulungs- und Informationsmaterial
Tuberkulose Infektionen	<p>Das identifizierte Risiko für eine Tuberkulose Infektion ist in der Fachinformation unter Abschnitt 4.2, 4.3, 4.4 und 4.8 adressiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kontraindikation bei immunsupprimierten Patienten oder Patienten mit aktiven chronischen Infektionen • Beschreibung der Tuberkulose als UE • Screening für latente Infektionen (z. B. Hepatitis, Tuberkulose) ist empfohlen; der Therapiebeginn mit Cladribin-Tabletten ist zu verschieben, bis eine solche Infektion adäquat behandelt wurde • Empfehlungen zur Überwachung inkl. eines Algorithmus zur Initiierung und Fortsetzung der Behandlung basierend auf der Lymphozytenzahl, zur Vermeidung schwerer Lymphopenien als Risikofaktor für opportunistische Infektionen • Empfehlungen zur Identifizierung von Patienten mit akuten Infektionen und dem Umgang damit 	<ul style="list-style-type: none"> • Schulungs- und Informationsmaterial

Sicherheitsbedenken	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Schwere Infektionen	<p>Das potenzielle Risiko für schwere Infektionen ist in der Fachinformation unter Abschnitt 4.3 und 4.4 adressiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kontraindikation bei immunsupprimierten Patienten und bei Patienten mit HIV-Infektion und aktiven chronischen Infektionen (Tuberkulose oder Hepatitis) • Screening für latente Infektionen (z. B. Hepatitis, Tuberkulose) ist erforderlich; der Therapiebeginn mit Cladribin-Tabletten ist zu verschieben, bis eine solche Infektion adäquat behandelt wurde • Empfehlungen zur Identifizierung und zum Management von Patienten mit akuten Infektionen • Beschreibung prophylaktischer Maßnahmen einschließlich Impfungen und Erwägungen einer Herpes-Prophylaxe bei Patienten mit Lymphopenie Grad 4 sowie Behandlungsempfehlungen bei Auftreten von Herpes Zoster 	<ul style="list-style-type: none"> • Schulungs- und Informationsmaterial
PML	<p>Das potenzielle Risiko für PML ist in der Fachinformation unter Abschnitt 4.2, 4.3 und 4.4 adressiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kontraindikation bei immunsupprimierten Patienten • Empfehlungen zur Überwachung inkl. eines Algorithmus zur Initiierung und Fortsetzung der Behandlung basierend auf der Lymphozytenzahl, zur Vermeidung schwerer Lymphopenien als Risikofaktor für opportunistische Infektionen • Empfehlungen zur Identifizierung von Patienten mit akuten Infektionen • Vorsichtsmaßnahme, dass ein Baseline-MRT vor Behandlungsbeginn durchgeführt werden soll 	<ul style="list-style-type: none"> • Schulungs- und Informationsmaterial
Opportunistische Infektionen (außer PML und Tuberkulose)	<p>Das potenzielle Risiko für opportunistische Infektionen ist in der Fachinformation unter Abschnitt 4.2, 4.3 und 4.4 adressiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kontraindikation bei immunsupprimierten Patienten und bei Patienten mit HIV-Infektion • Empfehlungen zur Überwachung inkl. eines Algorithmus zur Initiierung und Fortsetzung zur Behandlung basierend auf der Lymphozytenzahl, zur Vermeidung schwerer Lymphopenien als Risikofaktor für opportunistische Infektionen • Empfehlungen zur Identifizierung und zum Management von Patienten mit akuten Infektionen 	<ul style="list-style-type: none"> • Schulungs- und Informationsmaterial

Sicherheitsbedenken	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Maligne Erkrankungen	<p>Das potenzielle Risiko für maligne Erkrankungen ist in der Fachinformation unter Abschnitt 4.3, 4.4 und 4.8 adressiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beschreibung der Überwachung maligner Erkrankungen • Anwendung bei Patienten mit aktiven malignen Erkrankungen ist kontraindiziert • Empfehlung einer individuellen Nutzen-Risiko-Evaluation bei Patienten mit vorhergehenden malignen Erkrankungen • Patienten werden angewiesen, den Leitlinien zur Krebsfrüherkennung zu folgen 	<ul style="list-style-type: none"> • Schulungs- und Informationsmaterial
Teratogenität/negative Auswirkungen auf die Schwangerschaft	<p>Das potenzielle Risiko für Teratogenität/negative Auswirkungen auf den Schwangerschaftsausgang ist in der Fachinformation unter Abschnitt 4.3, 4.4, 4.6 und 5.3 adressiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine Anwendung während der Schwangerschaft • Ausschluss einer Schwangerschaft bei Frauen im gebärfähigem Alter vor Therapiebeginn erforderlich • Durchführung einer effektiven Kontrazeption bei männlichen und weiblichen Patienten während und mindestens sechs Monate nach Gabe der letzten Dosis erforderlich. Frauen, die systemisch wirksame Hormonpräparate zur Kontrazeption verwenden, werden angewiesen, zusätzlich eine Barrieremethode während und mindestens vier Wochen nach der letzten Dosis in jedem Behandlungsjahr zur Verhütung anzuwenden. • Empfehlung einer Beratung der Patienten zu Beginn eines jeden Behandlungsjahres im Hinblick auf potenzielle Risiken für den Fötus und die Notwendigkeit einer effektiven Kontrazeption • Beschreibung embryoletaler und teratogener Effekte und chromosomaler Schädigung bei Tieren 	<ul style="list-style-type: none"> • Schulungs- und Informationsmaterial
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Leberfunktionsstörung	<p>Das potentielle Risiko bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Leberfunktionsstörung ist in der Fachinformation in Abschnitt 4.2 und 4.4 adressiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hinweis auf das Fehlen von Studien an Patienten mit Leberfunktionsstörung • Die Rolle der hepatischen Funktion bei der Elimination von Cladribin wird als vernachlässigbar angesehen. Aufgrund des Fehlens entsprechender Daten wird die Anwendung von Cladribin-Tabletten bei moderaten bis schweren Leberfunktionsstörungen (Child Pugh Score > 6) nicht empfohlen. 	<ul style="list-style-type: none"> • Nicht anwendbar

Sicherheitsbedenken	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Ältere Patienten	<p>Fehlende Informationen zur Anwendung bei älteren Patienten werden in der Fachinformation in Abschnitt 4.2 adressiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Informationen dazu, dass klinische Studien mit Cladribin-Tabletten bei MS keine Patienten über 65 Jahre einschlossen • Vorsicht ist bei der Anwendung von Cladribin-Tabletten bei älteren Patienten geboten 	<ul style="list-style-type: none"> • Nicht anwendbar
Sequenzielle Anwendung anderer Immunsuppressiva oder immunmodulatorischer Wirkstoffe nach Behandlung mit Cladribin-Tabletten	<p>Das potenzielle Risiko von unerwünschten Arzneimittelwirkungen bei Patienten, die nach Behandlung mit Cladribin-Tabletten mit anderen immunsuppressiven oder immunmodulatorischen Wirkstoffen behandelt werden, wird in der Fachinformation in Abschnitt 4.4 adressiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verschreibende und Patienten werden angewiesen, eine potenziell additive Wirkung auf das Immunsystem zu berücksichtigen, wenn immunsuppressive oder immunmodulatorische Wirkstoffe nach einer Behandlung mit Cladribin-Tabletten angewendet werden. 	<ul style="list-style-type: none"> • Nicht anwendbar
Einfluss vorhergehender Exposition mit immunmodulatorischen oder immunsuppressiven Wirkstoffen auf nachfolgende Risiken einer anschließenden Cladribin-Exposition	<p>Das potenzielle Risiko von unerwünschten Arzneimittelwirkungen bei Patienten, die vor einer Behandlung mit Cladribin-Tabletten mit anderen immunsuppressiven oder immunmodulatorischen Wirkstoffen behandelt wurden, wird in der Fachinformation in Abschnitt 4.4 adressiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verschreibende und Patienten werden angewiesen, den Wirkmechanismus und die Wirkdauer des anderen Arzneimittels zu berücksichtigen, wenn Cladribin-Tabletten nach einer Behandlung mit immunsuppressiven oder immunmodulatorischen Wirkstoffen angewendet werden. 	<ul style="list-style-type: none"> • Nicht anwendbar
Langzeit-Sicherheitsdaten	<ul style="list-style-type: none"> • Nicht anwendbar 	<ul style="list-style-type: none"> • Nicht anwendbar
<p>ALC: Lymphozyten absolut (Absolute Lymphocyte Count); HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; inkl.: Inklusive; MRT: Magnetresonanztomographie; MS: Multiple Sklerose; PML: Progressive multifokale Leukenzephalopathie; UE: Unerwünschte Ereignisse; z. B.: zum Beispiel Quelle: (2)</p>		

Tabelle 3-28: Laufende und geplante zusätzliche Pharmakovigilanz-Studien/Aktivitäten

Studie/Aktion Art, Titel und Kategorie (1-3)	Ziele	Adressierte Sicherheitsbedenken	Status (ge- plant, laufend)	Zeitpunkt der Einreichung des Zwischen- oder Abschluss- berichtes
PREMIERE- Register (Kategorie 3)	Langzeit- Sicherheits- Follow-up der Teilnehmer von Cladribin-Studien	<ul style="list-style-type: none"> • Häufigkeit von SUE inkl. malignen Erkrankungen und schwerer Infektionen • Untersuchung des Verlaufs der Lymphopenien bei Patienten mit persistierender Lymphopenie • Quantifizierung und Charakterisierung des Risikos von UE des Blut-/Lymphatischen Systems, benignen/malignen und unspezifizierte Neoplasien nach SOC • Untersuchung von Schwangerschaftsausgängen in dieser Population 	Laufend	<ul style="list-style-type: none"> • Update zur Studienaufnahme und Sicherheitsdaten aus der Pharmakovigilanz-Datenbank mit jedem PSUR/PBRER • Finaler Bericht geplant für Q2 2019
Langzeit-PASS (Kategorie 3)	<p>Prospektive, Langzeit-Beobachtungsstudie des Sicherheitsprofils bezüglich der Inzidenz von UE und UE von besonderem Interesse bei Patienten mit hochaktiver RRMS, die eine orale Cladribin-Therapie neu begonnen haben</p> <p>Erhebung des Einflusses einer Vorbehandlung mit immunmodulatorischen/immunsuppressiven Arzneimitteln auf die Inzidenz von UE von besonderem Interesse</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Weitere Charakterisierung des Sicherheitsprofils von Cladribin-Tabletten bezüglich der UEs von besonderem Interesse (schwere Lymphopenien, schwere Infektionen, Herpes Zoster Infektionen, Tuberkulose, PML und anderer opportunistischer Infektionen und malignen Erkrankungen) • Adressierung fehlender Informationen bezüglich des Einflusses der Vorbehandlung mit Immunmodulatorischen/Immunsuppressiven Arzneimitteln auf die Inzidenz von UEs von besonderem Interesse 	Geplant	<ul style="list-style-type: none"> • Einreichung des Protokolls innerhalb drei Monate nach EC-Decision • Update zur Studienaufnahme und Sicherheitsdaten aus der Pharmakovigilanz-Datenbank mit jedem PSUR/PBRER • Interimsergebnisse geplant nach 3, 6, 9 und 12 Jahren nach Beginn der Datenerhebung (vgl. Q2 2021, Q2 2024, Q2 2027 und Q2 2030) • Finaler Studienbericht geplant spätestens 1 Jahr nach Ende der Datenerhebung

Studie/Aktion Art, Titel und Kategorie (1-3)	Ziele	Adressierte Sicherheitsbedenken	Status (ge- plant, laufend)	Zeitpunkt der Einreichung des Zwischen- oder Abschluss- berichtes
				(Q2 2034, unter Berücksichtigung der Aufnahmedauer und der Nachbeobachtung)
Schwangerschaftsregister (Kategorie 3)	Erhebung schwerer kongenitaler Anomalien, Abschätzung von Schwangerschaften und Veränderung im fetalen Wachstum und Frühgeburten (Lebendgeburten) bei männlichen/weiblichen Cladribin-Patienten	<ul style="list-style-type: none"> • Teratogenes Potenzial von Cladribin-Tabletten bei männlichen/weiblichen Cladribin-Patienten • Effekte der Exposition von Cladribin im Uterus auf die Entwicklung des frühen Lebens 	Geplant	<ul style="list-style-type: none"> • Einreichung des Protokolls innerhalb drei Monate nach EC-Decision Hinweis: Machbarkeitsprüfungen werden in den ersten beiden Jahren nach Launch zweimal jährlich, danach jährlich durchgeführt, um die Anzahl Schwangerer, die in den ausgewählten Datenbanken enthalten sind, zu ermitteln. • Beginn der Datenerhebung (Datum der ersten Analyse): für jede Datenbank sobald Daten von 25 Schwangeren verfügbar sind, • Wiederholung der Analyse: immer, wenn 25 weitere Schwangere aufgenommen wurden. • Ende der Datenerhebung (Datum der

Studie/Aktion Art, Titel und Kategorie (1-3)	Ziele	Adressierte Sicherheitsbedenken	Status (ge- plant, laufend)	Zeitpunkt der Einreichung des Zwischen- oder Abschluss- berichtes
				letzten Analyse): sobald in allen ausgewählten Datenbanken zusammen 150 Schwangere eingeschlossen wurden oder 5 Jahre nach der ersten Machbarkeits- prüfung in der jeweiligen Datenbank, wenn die angestrebte Fallzahl nicht erreicht werden kann. <ul style="list-style-type: none"> • Finaler Studienbericht: spätestens 1 Jahr nach dem Datum der letzten Analyse
EC: Europäische Kommission; inkl.: Inklusive; PBRER: Periodic Benefit Risk Evaluation Report; PSUR: Periodic Safety Update Report; Q: Quartal; RRMS: Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschte Ereignisse; vsl: Voraussichtlich Quelle: (2)				

Die in Tabelle 3-27 und Tabelle 3-28 beschriebenen Maßnahmen zur Risikominimierung wurden umfassend umgesetzt. Die aufgelisteten unerwünschten Ereignisse wurden in die Fachinformation übernommen. Es wurde zudem Informationsmaterial für Angehörige der Heilberufe und Patienten erstellt, um das Bewusstsein für Anzeichen und Symptome schwerer Infektionen, Lymphopenien, Herpes Zoster, opportunistische Infektionen, PML zu gewährleisten und für die Notwendigkeit effektiver Kontrazeption zu betonen. Darüber hinaus wurden Patienten die in Studien mit Cladribin-Tabletten behandelt wurden zur Erhebung von Langzeit-Sicherheitsdaten von Cladribin-Tabletten in das Premiere-Register aufgenommen.

Eine PASS-Studie zur Untersuchung des Sicherheitsprofils sowie ein Schwangerschaftsregister zur Überwachung von Schwangerschaftsausgängen, Erhebung schwerer kongenitaler Anomalien und Abschätzung der Veränderungen im Kindeswachstum und Frühgeburten befinden sich derzeit in Planung.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht anwendbar. Der Zusatznutzen ist für die gesamte Population klinisch bedeutsam und patientenrelevant.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die empfohlene kumulierte Dosis von Cladribin-Tabletten beträgt 3,5 mg/kg Körpergewicht über einen Zeitraum von zwei Jahren. Der Wirkmechanismus von Cladribin-Tabletten bei Patienten mit Multipler Sklerose kann zu einem über vier Jahre anhaltenden Therapieeffekt führen, so dass in Jahr 3 und Jahr 4 keine weitere Behandlung mit Cladribin-Tabletten erforderlich ist.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht anwendbar. Der Zusatznutzen ist für die gesamte Population klinisch bedeutsam und patientenrelevant.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Fachinformation von MAVENCLAD[®], der Risikomanagementplan sowie Informationen aus dem EPAR bildeten entsprechend die Grundlage für diesen Abschnitt (1-3).

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Merck Serono Europe Limited. Fachinformation MAVENCLAD 10 mg Tabletten. Stand der Information: August 2017. 2017.
2. Merck Serono Europe Limited. Risk Management Plan on Cladribine (MAVENCLAD) Version 1.3. 2017.
3. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). European Public Assessment Report (EPAR): MAVENCLAD. 2017.